

بیوشیمی طبی

(استقلاب شحم، پروتین و هورمون)

سمستر دوم، صنف دوم پوهنحٔی طب

جلد دوم

مؤلف: پوهاند شمس‌الرحیم رحیم

بیوشیمی طبی

(استقلاب شحم، پروتین، و هورمون)

سمستر دوم، صنف دوم پوهنځی طب

مؤلف:

پوهاند شمس‌الرحیم رحیم



رحیم، شمس‌الرحیم، ۱۳۹۸
بیوشیمی طبی، مؤلف: پوهاند شمس‌الرحیم رحیم، کابل: انتشارات عازم، ۱۳۹۸
شماره مسلسل انتشارات عازم: ۳۰۴
چاپ اول: ۱۳۹۵، چاپ دوم: ۱۳۹۸ خورشیدی



بیوشیمی طبی

(جلد دوم)

مؤلف: پوهاند شمس‌الرحیم رحیم

ویراستار: انتشارات عازم

ناشر: انتشارات عازم

چاپ: مطبعهٔ عازم

تیراژ: ۱۰۰۰ جلد

چاپ دوم: ۱۳۹۸

قیمت: ۲۵۰ افغانی

ISBN 978-9936-31-086-5

نشانی دفتر مرکزی: کابل، ایستگاه اخیر پوهنتون کابل، سرک پنجم سیلوی مرکزی
تلیفون‌ها: ۰۰۹۳۷۷۶۱۲۱۱۵۱ و ۰۰۹۳۷۰۰۰۵۱۷۷۵ / ایمیل: aazem.pp@gmail.com
کابل، مارکیت جوی‌شیر، کتابفروشی مولانای بلخی (رح)
وب‌سایت: www.aazempublications.af
فیسبوک: انتشارات عــازم / Aazem Publications

بسم الله الرحمن الرحیم

سخن ناشر

آفریدگار را سپاس که انتشارات عازم را توفیق داد که کتاب "بیوشیمی طبی" اثر محترم پوهاند شمس‌الرحیم‌رحیم یکی را چاپ کند.

انتشارات عازم از آغاز تاسیس (۱۳۷۲) کتاب‌های زیاد طبی، اجتماعی و ادبی به خواستاران علم و فرهنگ کشور پیشکش کرده است و اینک با تصحیح و ویراستاری دقیق، کتاب حاضر را به نشر می‌رساند.

کارهای نشراتی ما در چنان روزگار دشواری آغاز شد که در سراسر کشور به جز یکی دو مؤسسه‌ی خدمات کمپیوتری - که بیشتر ماهیت آموزشی داشتند- چیز دیگری وجود نداشت. انتشارات عازم، خوشبختانه سعی کرده‌است که متناسب به نیازهای کمی و کیفی چاپ و نشر در کشور، به بهبودِ روزافزون تخنیک چاپ، همه‌جانبه توجه کند؛ تا جایی که امروز توانسته است به عنوان یکی از نهادهای با اعتبار نشراتی به شمار آید.

با استفاده از فرصت در این مقدمه یاد آوری نکته‌های عمدهٔ ذیل را ضرور می‌دانیم:

- گلیم شیوه‌های ناسالم چاپ و تکثیر کتاب‌ها که در پاکستان از سال‌ها به این طرف معمول بوده است و در آن به‌صورت واضح تقلب و بی‌فرهنگی مشهود است و با تأسف در وطن ما نیز این مرض سرایت کرده و سطح کار مطبوعاتی ما را تنزل داده، باید هرچه زودتر جمع شود؛ زیرا در دوران بحران ۲۵ سالهٔ اخیر به ده‌ها عنوان کتاب و آثار نویسنده‌گان و مؤلفان افغان و ایران در پاکستان متقلبانه کاپی، چاپ و تکثیر گردیده و در کتاب‌فروشی‌های کابل و سایر ولایت‌های کشور انبار شده و خواننده‌گان را به گمراهی و بی‌ذوقی کشانیده است. در اکثر این کتاب‌ها جز نام کتاب، سایر مشخصات کتاب از قبیل نام مؤلف، محل چاپ، آدرس ناشر، تعداد چاپ و تاریخ چاپ وجود ندارد و یا اگر مشخصات آن هم کاپی گردیده باشد، از کاپی کننده و اجازهٔ قانونی چاپ، ذکری صورت نگرفته، تنها تغییری که در آن وجود دارد همانا رقم تعداد بوده، که خلاف واقع و گمراه کننده است.
- متأسفانه فرهنگ تقلب در این سال‌های اخیر در داخل کشور نیز رایج شده است. کتاب‌های مختلف از نویسنده‌های افغان به صورت فوتوکاپی و یا چاپ شده عرضه می‌گردد. **جای تأسف بیشتر اینست که تعدادی از موسسات عالی و نیمه عالی نیز به این کار مبادرت می‌ورزند که از نظر قوانین شریعت این عمل حرام بوده و هم از نظر قوانین نافذهٔ کشور جرم پنداشته می‌شود. هموطنان ما باید بدانند که نتیجه این کار فقط رکود فرهنگی و اقتصادی کشور را سبب شده و از جانبی هم افراد متقلب، فرصت‌طلب، ناآگاه و سارق به اقتصاد حرام و غیرقانونی دست یافته و به حیث پدیده‌های منفی در جامعه افغانی مانند سایر پدیده‌ها افزود می‌شوند. کسانی که با این اشخاص به هر نحوی همکاری می‌نمایند؛ یعنی این نوع کتاب‌ها را چاپ می‌نمایند، می‌فروشند و یا استفاده می‌نمایند همه در این گناه و جرم بزرگ ملی سهیم می‌باشند.**
- حق چاپ و تکثیر کتاب باید محفوظ و محترم شمرده شده و زحمت‌های ناشر نباید در اثر دستبردها

خدشه‌دار گردد. مؤلف کتاب نیز بنابر بزرگداشت از کاری که در تهیه و چاپ اثرش از طرف ناشر انجام شده در موضع دفاع از حقوق ناشر کتابش قرار گیرد.

- یکی دیگر از ضررهای این شیوهٔ ناسالم، دلسرد ساختن مؤلفان و نویسنده‌گان از کار انکشافی شان است. هرچند کار چاپی و نشراتی لازم و ملزوم یکدیگر اند؛ اما هریک از آنها دو بخش کار از هم متمایز اند. هر چاپ‌خانه‌دار و متخصص امور چاپی نمی‌تواند ناشر به حساب آید تا صلاحیت علمی و مسلکی نشر کتاب را نداشته باشد.
- بر ناشر است که:
  - در قدم نخست کتاب مورد نشر را از نظر محتوا ارزیابی و درجهٔ مفیدیت آنرا تشخیص دهد.
  - تشخیص دهد که عناوین برجسته، متوسط و خورد و همچنان جدول‌ها و تصویرها در جاهای معین و به اندازه‌های معین آن چاپ شود.
  - اثر را از نظر ادبی تحلیل نموده، کاستی‌ها را رفع و مؤلف را در کارش همه جانبه یاری رساند.
  - به نکات و رموز محتوای اثر از نگاه مسلکی وارد باشد.
  - قابلیت‌های تخنیکی چاپی را در اثر مورد نظر به کار گیرد؛ طور مثال تشخیص دهد که در یک کتاب درسی طبی کدام قطع و صحافت و نوع چاپ و در یک اثر ادبی کدام خصوصیات مد نظر باشد. همچنان بتواند تشخیص دهد که تصاویر را با رنگ‌های مختلف آن چگونه به کار ببرد تا استفاده از کتاب سهل و زیبایی آن بیشتر گردد.

  باید یادآور شد که در تمام دنیا چه در ارگان‌های دولتی و چه در ارگان‌های مربوط به سازمان‌های اجتماعی، بخش نشراتی آنها تعیین کنندهٔ کار چاپی است.

متأسفانه دست اندرکاران چاپ و نشر و مؤلفان محترم در کشور ما تا کنون به نکته‌های یاد شده کمتر توجه کرده اند. نباید بیش از این به انارشی‌ها در این زمینه اجازه داده شود؛ بلکه سعی و تلاش جدی در راستای رعایت قانون و تحکیم قانونیت طور همه جانبه صورت گیرد. امید است ناشران محترم این نکات را منحیث اصول نشراتی طور جدی در نظر گیرند.

انتشارات عازم با رعایت جدی نکاتی که گفته آمد، در خدمت فرهنگیان کشور قرار دارد. توفیق از خدای بزرگ(ج) است.

داکتر اجمل عازم

رییس انتشارات عازم



پوهاند شمس‌الرحیم رحیم

تقدیم به فامیل عزیزم، محصلان کوشای پوهنتون علوم طبی کابل ابو علی ابن سینا و سایر دست‌اندرکاران عرصهٔ خدمات صحی.

پیشگفتار

کتاب حاضر، معرفی بیوشیمی طبی مطابق پروگرام جدید پوهنتون علوم طبی کابل (ابو علی ابن سینا، برای محصلان صنف دوم پوهنځی طب می‌باشد.

کتاب بیوشیمی طبی که توسط پوهاند دوکتور سید الف شاه عضنفر در سال ۱۳۶۲ به قلم خود شان تحریر گردیده، شایسته تقدیر و قدردانی است. از این که تا حال کتاب درسی در این ر شته تألیف نگردیده، دیپارتمنت بیوشیمی وظیفه تألیف کتاب بیوشیمی را برای سمستر دوم پوهنحی طب که حاوی سی ودو لکچر بود برایم جهت ترفیع علمی به رتبه پوهاندی تعیین نمودند اینک چاپ دوم کتاب را تجدید و ترتیب نموده‌ام، تا باشد نیازمندی محصلان غزیز در این عرصه بهتر مرفوع گردد.

در این کتاب، مطالب به شیوه‌ای ساده، درعین حال کامل و خلاصه تحریر گردیده که فهم و محتویات آنرا برای محصلان طب امکان پذیر نموده است.

این کتاب با در برداشتن معلومات ضروری علم بیوشیمی می‌تواند به عنوان مرجعی معتبر برای محصلان طب، ستوماتولوژی و سایر محصلان فارمسی، نرسنگ و علوم متمم صحی مورد استفاده قرار گیرد.

آرزو دارم که این کتاب سهم بارز را در ارتقاء سویه علمی کشور و محصلان محترم طب داشته باشد.

اگر کاستی، عیبی و اشتباهی در این تحریر مشاهده گردد در رفع این معایب به هر طریق که لازم دانسته می‌شود من را مطلع نمایید که قبلاً متشکرم.

با احترام

پوهاند شمس‌الرحیم رحیم

فهرست مندرجات

عناوین
صفحه

فصل دوم

میتابولیزم پروتین‌ها

فصل سوم

بیوسنتیز DNA، RNA، و پروتین

فصل چهارم
هورمون ها

مقدمه

علم بیوشیمی در سراسر جهان با سرعت چشم‌گیری و روزافزونی در حال بیشرفت می‌باشد تا جائی که امروز اصول و روش‌های این علم یکی از جدیدترین علوم طبی محسوب می‌گردد.

بیوشیمی علمیست که با اجزای کیمیاوی حجرات زنده همراه با تعاملات و پروسه‌های آن‌ها سروکار دارد.

هدف اصلی در این کتاب شناخت کامل تمامی پروسه‌های کیمیاوی مربوط به حجرات زنده در سطح مالیکولی است. با این هدف، کتاب حاضر، مطابق پروگرام جدید پوهنتون علوم طبی کابل ابو علی ابن سینا، برای محصلین صنف دوم پوهنځی طب، ترتیب و تدوین گردیده است.

این کتاب مشتمل بر چهار فصل می‌باشد. فصل اول و دوم شامل میتابولیزم لیپیدها و پروتین‌ها که در آنها بیوشیمی تعاملات میتابولیزمی، که توسط این تعاملات چگونگی تولید، ذخیره و مصرف انرژی در داخل حجرات بدن انسان مورد بحث قرار گرفته است، فصل سوم بیوسنتیز نوکلییک اسید، و در فصل چهارم هورمون‌ها معرفی گردیده است. در ختم هر فصل خلاصه و جمع‌بندی مفیدی از متن فصل آورده شده است که دستیابی آسان بر موضوعات مفید و مختصر در مورد هر فصل را مقدور می‌سازد.

بخش از امراض مانند اختلالات ارثی و امراض میتابولیکی تظاهراتی از بی‌نظمی‌های مالیکولی هستند که در تعاملات بیوکیمیاوی حجرات بدن بروز می‌نمایند، بررسی این‌گونه اختلالات مالیکولی، راهی به سوی پتالوژی مالیکولی را باز می‌کند. تا در آینده محصلین طب بتوانند سیمای مالیکولی تعاملات بیوکیمیاوی را در امراض ترسیم نمایند. استفاده از ادویه‌جات و تأثیر آنها بر تعاملات بیوکیمیاوی در حجرات بدن فراگیری دانش فارمکولوژی را برای محصلین هموار می‌سازد.

موضوعات که در فوق تذکر رفت، محصلین طب را نه تنها متوجه فهم علم بیوشیمی می‌سازد، بلکه ارتباط بیوشیمی را با طب و علوم طبی روشن می‌سازد و نیز قضاوت سالم شان را در جهت تداوی امراض تحریک می‌نماید.

فصل اول

میتابولیزم لیپیدها

Metabolism of lipids

محتویات عمده

- مقدمه
- عملیه بیتا اوکسیدیشن
- بیوسنتیز مواد کیتونی
- بیوسنتیز اسیدهای شحمی
- بیوسنتیز لیپیدها
- ایکوسانوئیدها
- تنظیم تعاملات لیپلیز و استری شدن
- لیپوپروتین‌های پلازما و میتابولیزم آن‌ها
- میتابولیزم کولسترول
- خلاصه

مقدمه

لیپیدها مالیکول‌های آب‌گریز هستند یعنی در آب حل نمی‌شوند، و هویت آنها نظر به موجودیت گروپ‌های وظیفوی نه بلکه نظربه خواص فزیکی آنها معرفی می‌شوند. با در نظر گرفتن این موضوع لیپیدها ساختمان‌های متنوع و وظایف مختلف را دارا اند. ترای گلیسریدها ذخیره مهم سوخت در بدن هستند. لیپیدهای دیگر از جمله فوسفولیپیدها، گلایکولیپیدها و کولسترول اجزای اصلی غشاهای بیولوژیکی و همچنان پیام‌رسان مهمی هستند. هورمون‌های استروئیدی و ایکوزانوئیدها (مانند پروستاگلاندین‌ها) در ارتباطات بین‌الحجروی نقش مهمی ایفا می‌کنند.

لیپیدهای بدن دارای دو منشأ یکی خارجی و دیگری داخلی هستند:

منشأ خارجی لیپیدها مواد غذایی بوده و روزانه به طور متوسط ۱۰۰ گرام لیپید از این راه وارد بدن می‌شود. تقریباً تمام لیپیدهای مواد غذایی طبیعی به صورت لیپید خنثی (ترای گلیسرید) می‌باشند. ترای گلیسریدهای حیوانی حاوی اسیدهای شحمی مشبوع و ترای گلیسریدهای گیاهی به طور خاص از اسیدهای شحمی غیر مشبوع مانند اولئیک اسید، لینولئیک اسید و لینولنیک اسید غنی هستند.

منشأ داخلی لیپیدها را سنتیز حجروی اسیدهای شحمی، گلیسرول و گلیسریدها توسط انساج مختلف تشکیل می‌دهد. انساج شحمی (Adipose) مکان اصلی بیوسنتیز اسیدهای شحمی است. برعلاوه شش‌ها، امعأ و کبد نیز قادر به سنتیز اسیدهای شحمی می‌باشند.

لیپیدهای مواد غذایی در امعأ به کمک نمک‌های صفراوی و انزایم‌های لایپز پانکریاس و امعأ هایدرولیز شده و به صورت اسیدهای شحمی و شحمیات ساده‌تر مانند مونوگلیسریدها و دای‌گلیسریدها در می‌آیند. در داخل حجرات امعأ اسیدهای شحمی می‌توانند دوباره با گلیسرول و یا مونوگلیسریدها و دای‌گلیسریدها ترکیب شده و ترای‌گلیسریدها را بسازند. همین‌طور فوسفولیپیدها و استرهای کولسترول مجدداً در حجرات امعأ تشکیل می‌شوند. ترای‌گلیسریدها در داخل مجرای لمفاوی با مقدار کمی پروتین، گلیسرول و فوسفولیپید مرکبی را به نام کایلومیکرون تولید می‌نماید. کایلومیکرون‌ها و اسیدهای شحمی از طریق مجرای لمفاوی داخل

جریان خون می‌شوند. اسیدهای شحمی به صورت مرکب با البومین توسط پلازما انتقال می‌یابند. در پلازما کایلومیکرون‌ها توسط انزایمی به نام لیپوپروتین لایپز هایدرولیز شده و به ترای‌گلیسریدها، گلیسرول، اسیدهای شحمی آزاد (FFA)[1] و مقدار کمی لیپیدهای دیگر تبدیل می‌شوند. این ترکیبات توسط حجرات انساج شحمی و کبد جذب شده بدین‌ترتیب پلازما صاف می‌شود.

در انساج بخصوص انساج کبدی اسیدهای شحمی به ترتیبی که در دروس بعدی آن را شرح خواهیم داد از سایتوپلازم حجروی به داخل میتوکاندریاها انتقال یافته سپس طی یک سلسله تعاملات که به نام بیتا اوکسیدیشن اسیدهای شحمی موسوم است به تعدادی پارچه‌های دو کاربنی استیت یعنی استایل کوانزایم A مبدل می‌گردند که سر انجام در دور کربس اوکسیدایز می‌شوند.

در انساج شحمی اسیدهای شحمی با الفا گلیسروفاسفیت که از منشأ گلوکوز داخل حجرات تولید می‌شوند ترکیب شده و ترای‌گلیسریدها را تولید می‌نمایند. ترای‌گلیسریدها به صورت ذخیره در انساج شحمی متراکم می‌شوند و در هنگام لزوم به کمک انزایم لایپز خاص هایدرولیز شده و اسیدهای شحمی آزاد وارد جریان خون می‌گردند.

اسیدهای شحمی آزاد موجود در پلازما یکی از مهمترین منابع تأمین انرژی اکثر انساج به هنگام گرسنگی هستند.

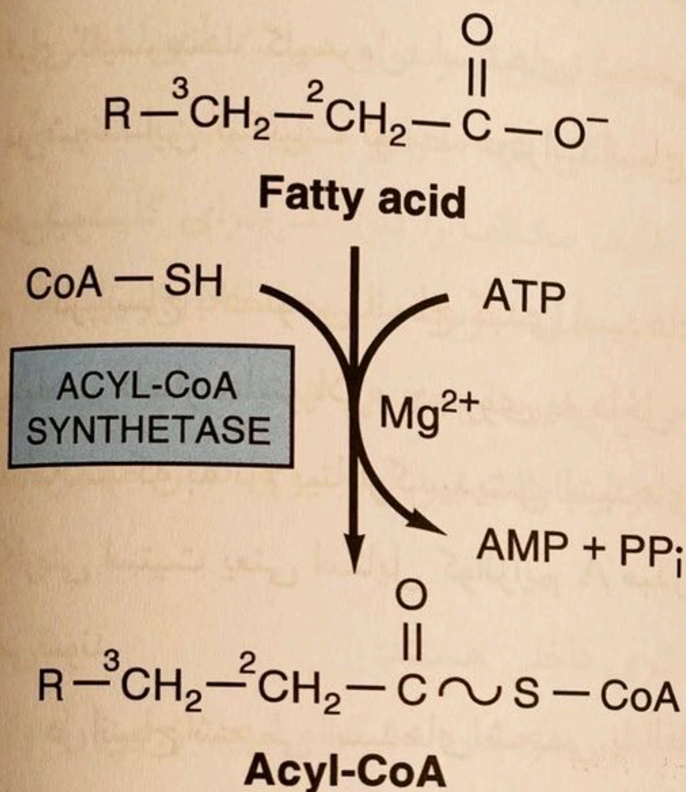
منابع اسیدهای شحمی آزاد در پلازما بطور خلاصه عبارت است از:

۱. تجزیه لیپیدها (Lipolysis) در انساج شحمی (Pool-1)
۲. تجزیه کایلومیکرون و Very Low Density Lipoproteins (VLDL) با عمل انزایم لیپوپروتین لایپز (Pool-2)
۳. جذب منابع غذایی به خصوص اسیدهای شحمی دارای زنجیر کوتاه
۴. سنتیز استایل کو A در حجرات کبد، که از ترای‌گلیسریدها ترکیب شده

[1] Free Fatty Acids – FFA این اصطلاح به اسیدهای شحمی اطلاق می‌شود که در حالت غیر استریفیه هستند.

فعال شدن اسیدهای شحمی

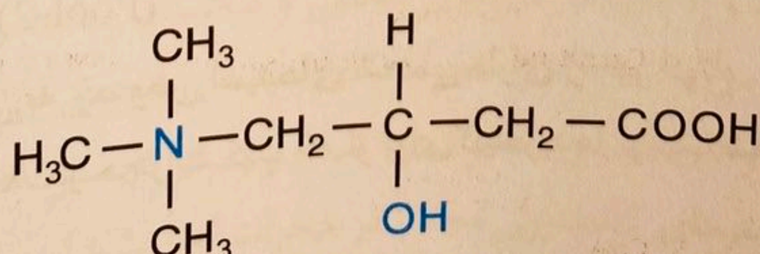
اسیدهای شحمی قبل از این که تجزیه شوند باید ابتدا به شکل فعال تبدیل شوند. این تنها مرحله‌ای از تجزیه کامل یک اسیدشحمی است که به انرژی حاصله از (ATP) Tri Phosphate Adenosine نیاز دارد. در حضور ATP و کوانزایم A، انزایم اسایل کو A سنتتز (تیوکاینز) تبدیل یک اسید شحمی (یا اسید شحمی آزاد) را به یک اسید شحمی فعال یا اسایل کو A کتالایز می‌کند و در این تعامل یک فاسفیت پر انرژی مصرف می‌شود و (AMP) Adenosine Mono Phosphate و (PPi) Pyrophosphat تولید می‌شوند. PPi به وسیله پایروفاسفتز غیرعضوی و با از دست دادن یک فاسفیت پر انرژی دیگر هایدرولیز می‌شود، این تعامل تضمین می‌کند که تعاملات کتابولیزمی اسید شحمی تا انتها و بطور کامل پیش رود.



شکل ۱-۱، مسیر فعال شدن یک اسید شحمی

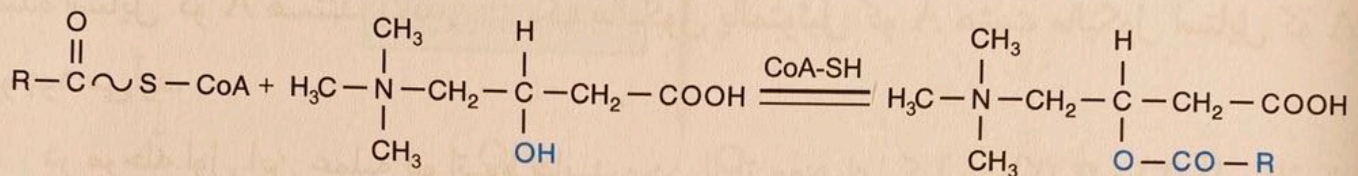
رول کارنیتین در احتراق اسیدهای شحمی

کارنیتین که عبارت است از β هایدروکسی – γ ترای میتایل امونیم بیوتریت است در انساج مختلف مخصوصاً در نسج عضلی به مقدار زیاد یافت می‌شود.

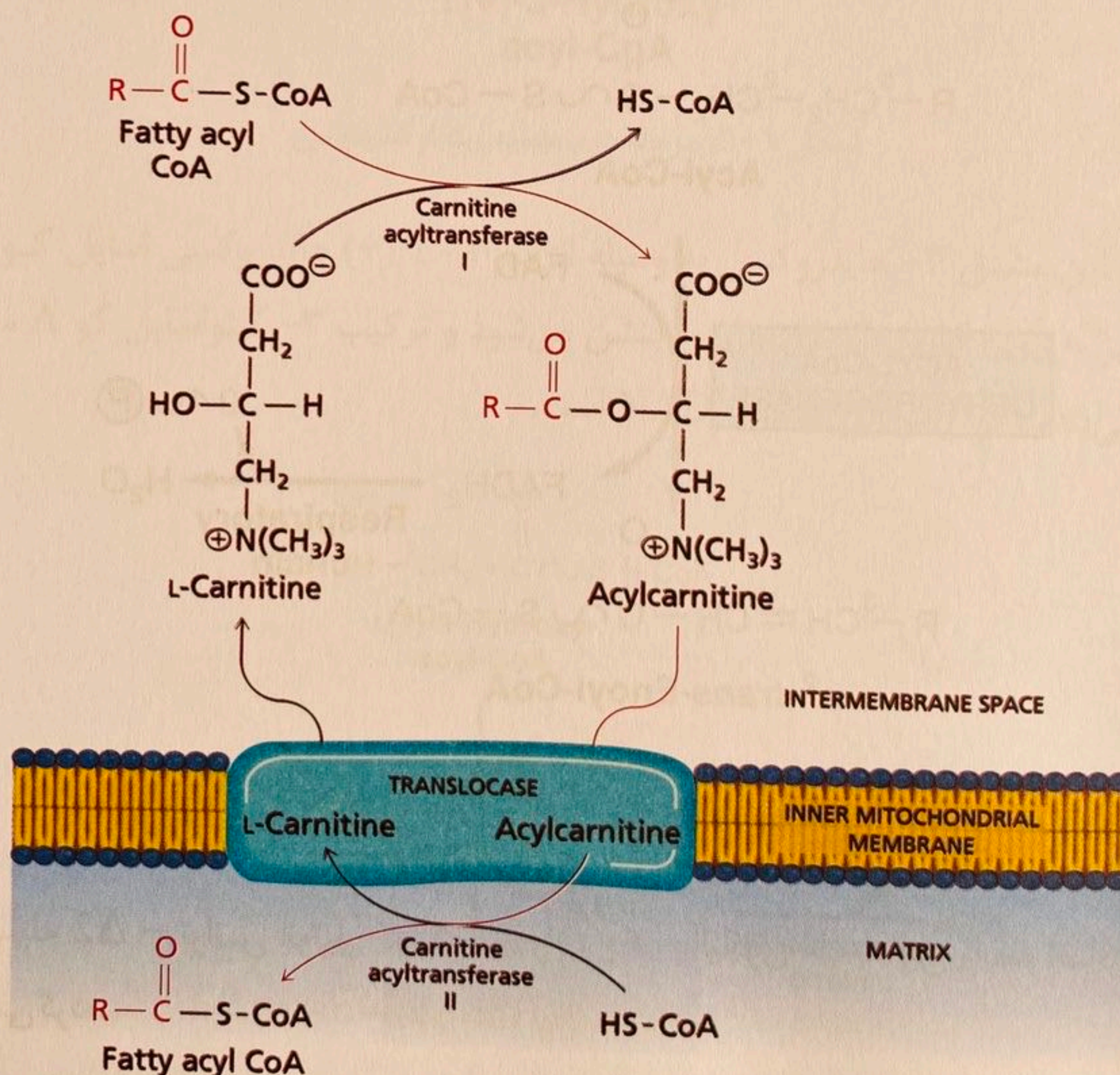


شکل ۱-۲، فورمول کارنیتین (β هایدروکسی – γ ترای میتایل امونیم بیوتریت)

کارنیتین در بدن از Lysine ساخته می‌شود.اسایل کو A با زنجیر طویل (FFA) قادر به نفوذ به غشای داخلی میتوکاندریا نیست لیکن کارنیتین پلمتوئیل ترانسفریز- I که در غشای خارجی میتوکاندریا وجود دارد، اسایل کو A با زنجیر طویل را به اسایل کارنیتین تبدیل می‌کند که می‌تواند از غشای داخلی میتوکاندریا عبور کرده و تحت عملیه و انزایم‌های β اوکسیدیشن به احتراق برسد.



شکل ۱-۳، تشکل اسایل کارنیتین

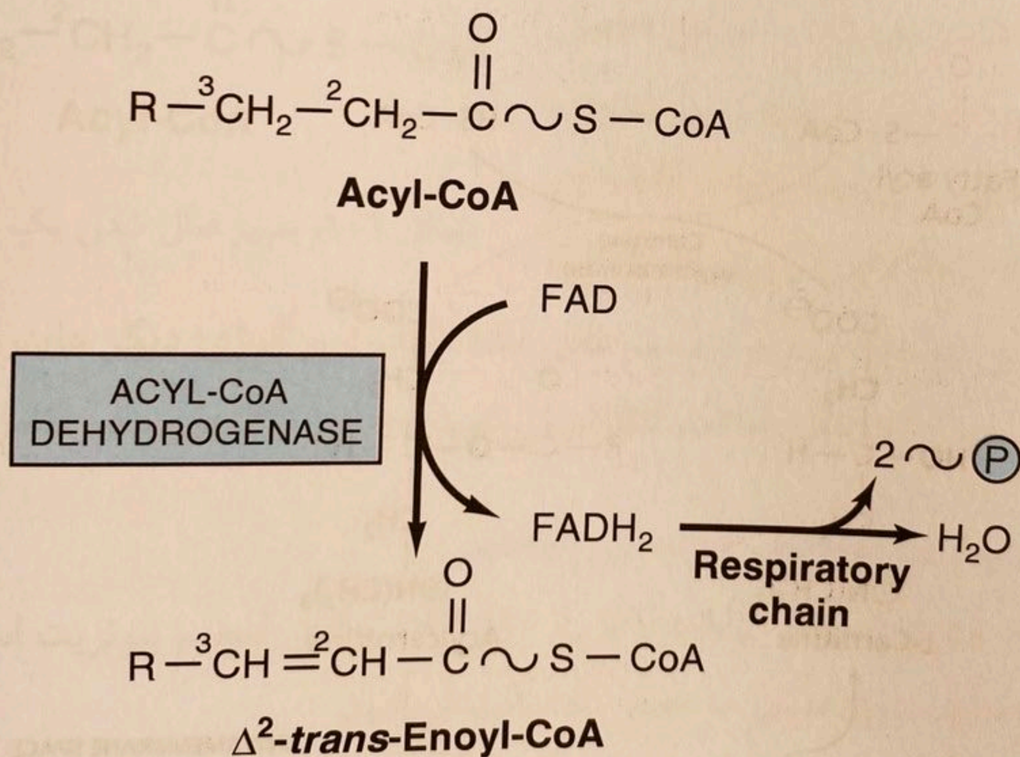


شکل ۱-٤، نقش کارنیتین در انتقال اسیدهای شحمی با زنجیری طویل از غشای داخلی میتوکاندریا

عملیه بیتا اوکسیدیشن (β –Oxidation)

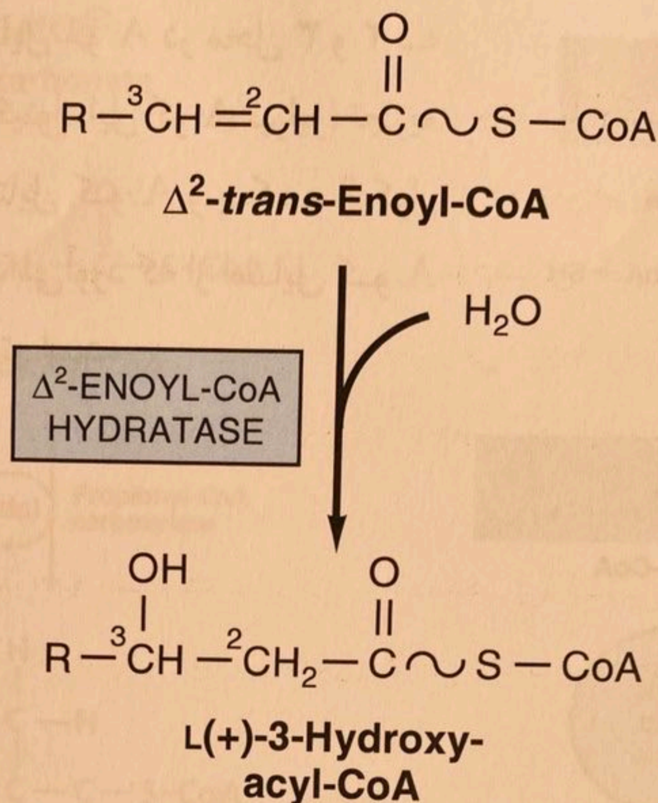
عملیه که توسط آن اسیدهای شحمی اوکسیدایز می‌شود، بیتا اوکسیدیشن نامیده می‌شود. در بیتا اوکسیدیشن در هر بار دو کاربن از مالیکول اسایل کو A جدا می‌شود و این عمل از انتهای کاربوکسیل شروع می‌شود. زنجیر اسید شحمی بین اتوم‌های کاربن (۲) α و (۳) β تجزیه می‌شود و به همین علت به این عملیه بیتا اوکسیدیشن می‌گویند. واحدهای دو کاربنی تشکیل شده استایل کو A هستند. بنابرین از یک مالیکول پالمتوئیل کو A هشت مالیکول استایل کو A بوجود می‌آید.

در مرحله اول این عملیه دو اتوم هایدروجن از اتوم‌های کاربن (۲) α و (۳) β برداشته می‌شود و در نتیجه یک رابطه دوگانه بین اتوم‌های کاربن الفا و بیتا ایجاد می‌شود.



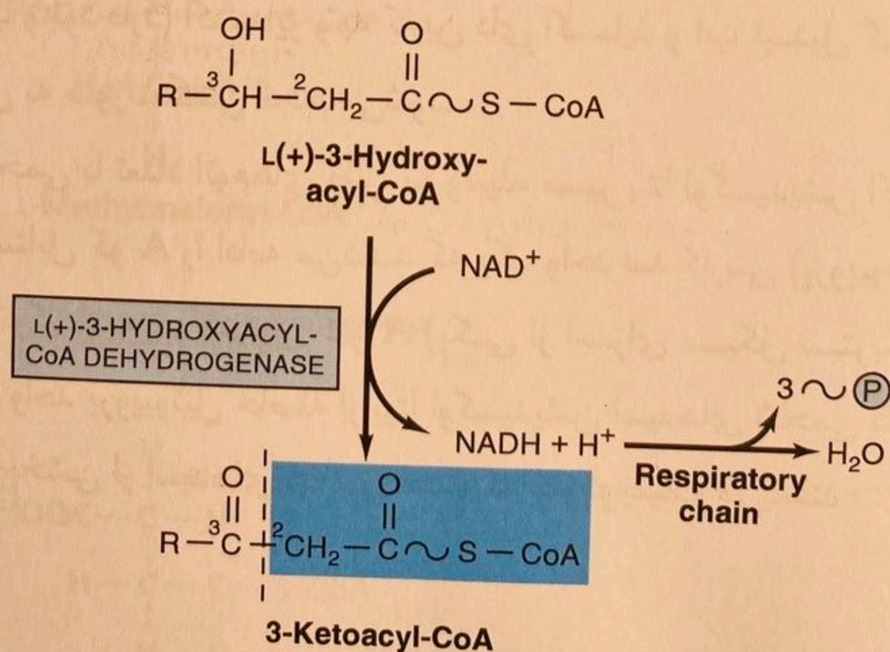
شکل ۱–۵، مرحله اول عملیه بیتا اوکسیدیشن

به وسیله $\Delta 2$ – ترانس انوئیل کو A هایدراتیز یک مالیکول آب به این رابطه اضافه شده و مشبوع می‌گردد.

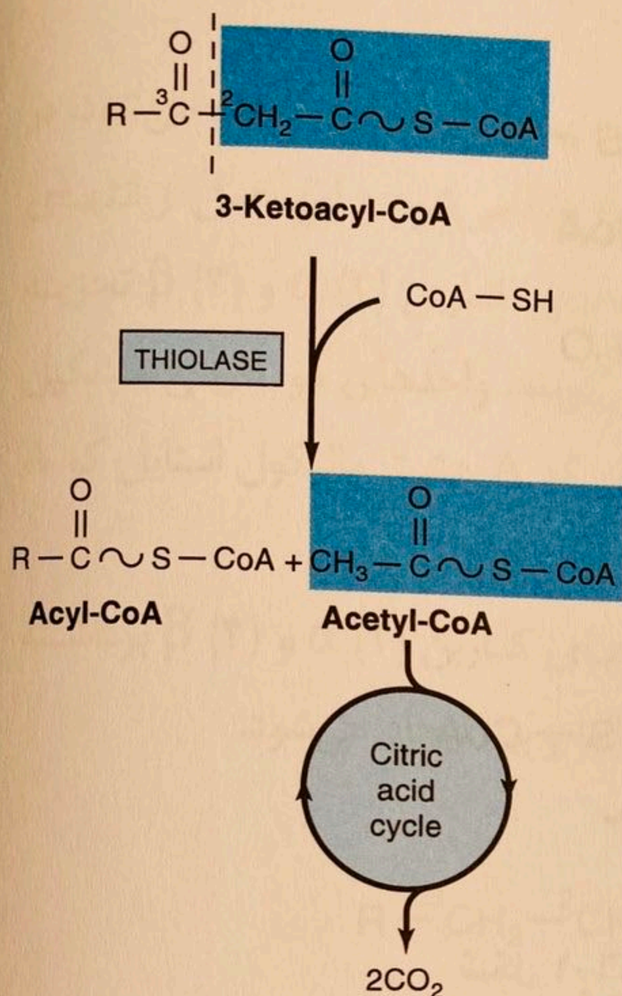


شکل ۱–۶، مرحله دوم عملیه بیتا اوکسیدیشن

سپس این مشتق ۳- هایدروکسی به وسیله انزایم ۳ -L (+) هایدروکسی اسایل کو A دی هایدرجینیز به روی کاربن ۳، دی هایدروجنشن می‌شود و ترکیب ۳- کیتواسایل کو A متناظر را تشکیل می‌دهد. کوانزایم این تعامل NAD^+ است.



شکل ۱–۷، مرحله سوم عملیه بیتا اوکسیدیشن

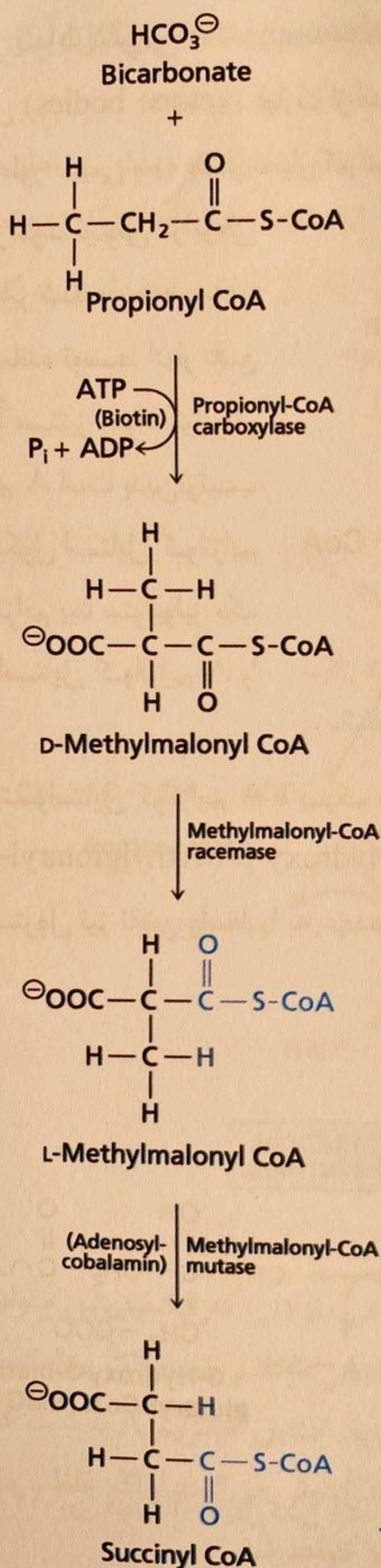


در نهایت ۳- کیتواسایل کو A در محل ۳ و ۲ به وسیله انزایم تیولیز (۳- کیتواسایل کو A تیولیز) تجزیه شده و یک مالیکول استایل کو A و یک مالیکول اسایل کو A جدید بوجود می‌آورد که از اسایل کو A اولیه دو اتوم کاربن کوتاه‌تر است.

شکل ۱-۸، مرحله چهار عملیه بیتا اوکسیدیشن

به این ترتیب، اسیدشحمی دارای زنجیر طویل امکان دارد به طور کامل تجزیه و به اسایل کو A (واحد دو کاربنی) تبدیل شود. استایل کو A می‌تواند از طریق سیکل ستریک اسید (که در داخل میتوکاندریا وجود دارد) اکسیدایز و به کاربن دای اکساید و آب تبدیل گردد و اکسیدیشن اسیدهای شحمی به صورت کامل انجام می‌شود.

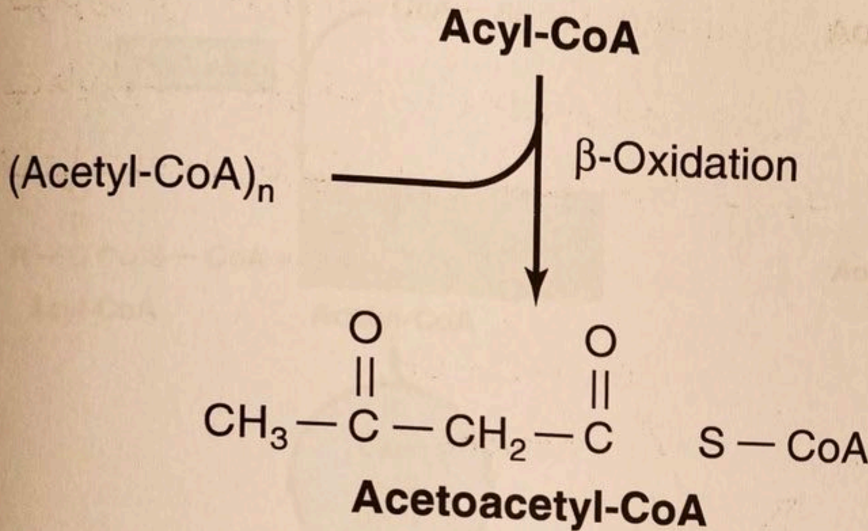
اسیدهای شحمی با تعداد اتوم‌های طاق به وسیله مسیر بیتا اوکسیدیشن اکسیدایز می‌شوند و تا زمانی تولید استایل کو A را ادامه می‌دهند که یک واحد سه کاربنی (پروپیونیل کو A) از آن باقی بماند. این ترکیب به سوکسینیل کو A (یکی از اجزای سیکل ستریک اسید) تبدیل می‌شود. بنابرین واحد پروپیونیل حاصله از بیتا اوکسیدیشن اسیدهای شحمی دارای تعداد طاق اتوم کاربن، تنها بخشی از اسیدهای شحمی است که گلوکوجنیک می‌باشند.



شکل ۱-۹، اوکسیدایز اسیدهای شحمی با تعداد اتوم‌های طاق به وسیله مسیر بیتا اوکسیدیشن

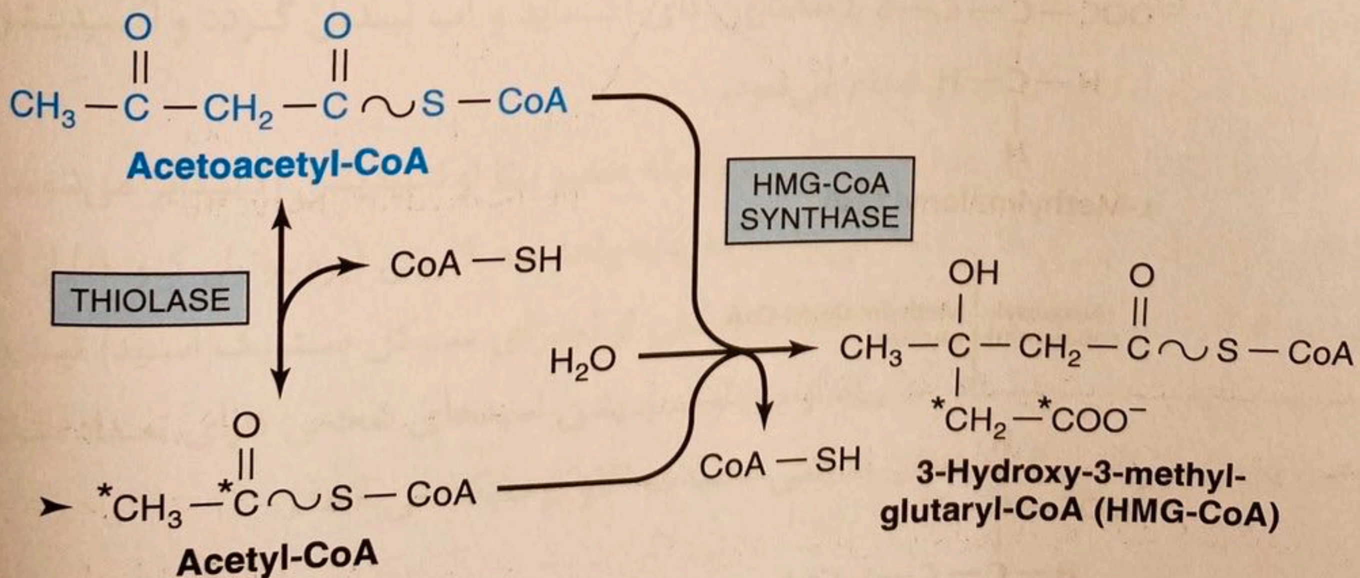
بیوسنتیز مواد کیتونی (Ketogenesis)

مواد کیتونی (ketone bodies) عبارت از استیواستیک اسید، بیتاهایدروکسی بیوتریک اسید و استیون که به طور طبیعی و به مقدار بسیار کم در کبد ساخته شده و داخل خون می گردند می‌باشند. مقادیر جزئی از مواد کیتونی در برخی از انساج اکسیدایز شده و به مصرف می‌رسند و باقیمانده توسط ادرار دفع می‌شود. منشأ سنتیز مواد کیتونی استایل کوانزایم A است بدین‌ترتیب که ابتدا دو مالیکول استایل کوانزایم A در حضور انزایم بیتا ستوتیولیز یک مالیکول استیواستایل کوانزایم A را تولید می‌کنند.



شکل ۱-۱۰، تولید یک مالیکول استیواستایل کوانزایم A از دو مالیکول استایل کوانزایم A در حضور انزایم بیتا ستوتیولیز

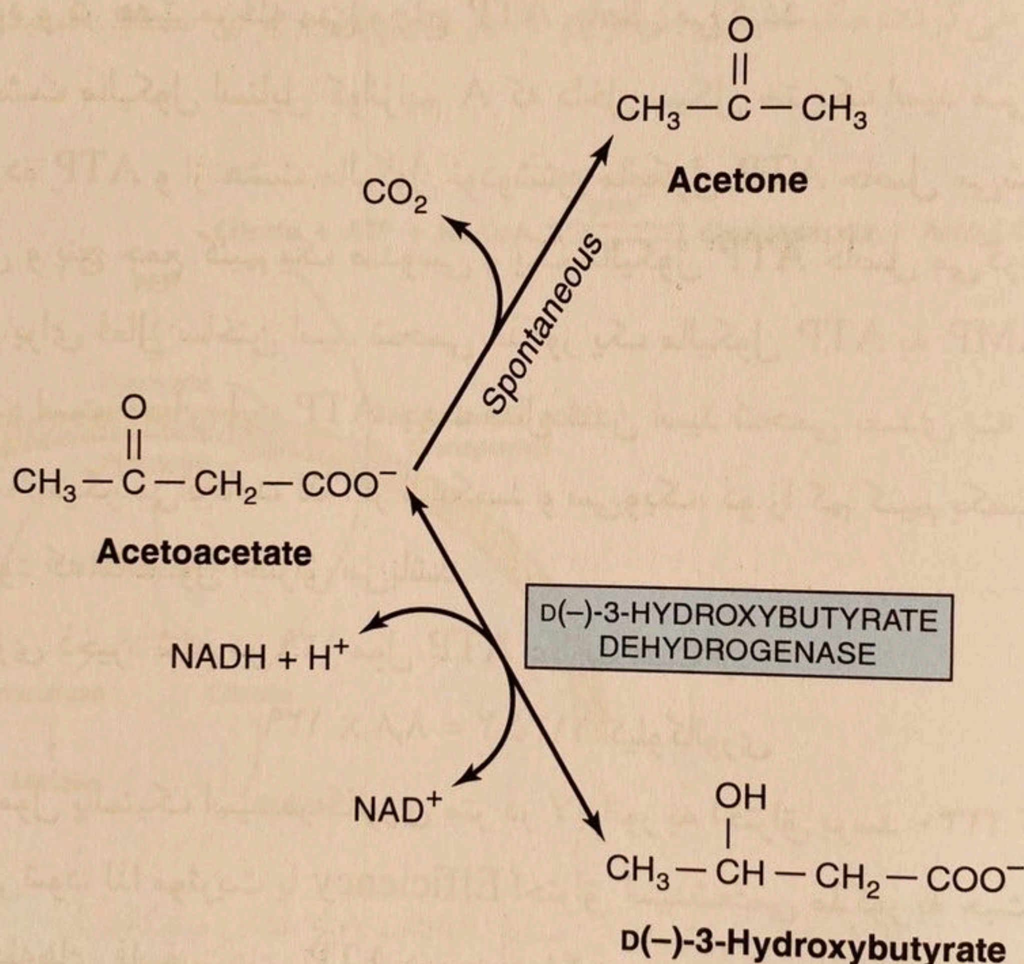
سپس استیواستایل کوانزایم A با یک مالیکول دیگر استایل کوانزایم A ترکیب شده و β-Hydroxy-β-Methylglutaryl-CoA (HMG-COA) را تولید می‌کند. این ماده در سنتیز کولسترول نیز نقش واسط را به عهده دارد.



شکل ۱-۱۲، رول انزایم ۳- هایدروکسی -۳- میتایل گلوتاریل کو A لیز در آزاد شدن استیواستیت

در کبد انزایم وجود دارد که سبب شکستن بیتاهایدوکسی بیتا میتایل گلوتاریل کوانزایم A شده و استایل کوانزایم A و یک مالیکول اسیتواستیت را تولید می‌کند.

مقدار از اسیتواستیک اسید در حضور انزایم بیتاهایدروکسی بیوتریت دی هایدروجنیز که کوانزایم آن H^+H^+ Nicotinamid Adinine Dinucleotide ($NADH^+H^+$) است به بیتاهایدروکسی بوتریک اسید تبدیل می‌شود. جزئی دیگر از اسیتواستیک اسید به کمک انزایم اسیتواستیت دی کاربوکسیلیز به اسیتون مبدل می‌شود.



شکل ۱-۱۳، رابطه متقابل میان اجسام کیتونی

در مریضان دیابت شکری و همچنین در گرسنگی طولانی که اوکسیدیشن مواد قندی به طور طبیعی انجام نمی‌گیرد مقادیر بیشتری اسیدشحمی در طی تعاملات بیتااوکسیدیشن به انرژی و استایل کوانزایم A تبدیل می‌شود. تراکم زیاد استایل کوانزایم A به علت کمبود مقادیر کافی اوگزالواستیک اسید موجب افزایش سنتیز مواد کیتونی می‌گردد و اگر غلظت مواد کیتونی در خون از حد معینی بیشتر شود موجب بروز اسیدوز خواهد شد.

محاسبه انرژی احتراق اسیدهای شحمی در عضویت

برای محاسبه انرژی یک مول پالمتیک اسید را که شانزده کاربن دارد مدنظر می‌گیریم که با سپری شدن هفت مرحله، هشت مالیکول استایل کوانزایم A حاصل می‌شود. در هر مرحله برای تولید هر استایل کوانزایم A از یک اسایل کو A یک مالیکول $FADH_2$ و یک مالیکول $NADH^{+}H^{+}$ حاصل می‌شود. در سیستم الکترون ترانسپورت از هر مالیکول $FADH_2$ دو مالیکول ATP و از هر $NADH^{+}H^{+}$ سه مالیکول ATP حاصل می‌گردد که جمله پنج مالیکول ATP می‌شود و در هفت مرحله سی و پنج ATP حاصل می‌گردد.

در کُل هشت مالیکول استایل کوانزایم A که داخل سیکل ستریک اسید می‌گردد، از هر مالیکول دوازده ATP و از هشت مالیکول نودوشش مالیکول ATP حاصل می‌شود که اگر این عدد را با سی و پنج جمع کنیم یک صدوسی و یک مالیکول ATP حاصل می‌گردد.

در شروع برای فعال ساختن اسید شحمی مذکور یک مالیکول ATP به AMP تبدیل و به مصرف رسیده است، احیای این ATP جهت فعال شدن اسید شحمی بعدی به مصرف یک مالیکول ATP دیگر می‌انجامد، لذا اگر از یکصد و سی‌ویک، دو را کم کنیم یکصد و بیست‌ونه حاصل می‌شود که محصول احتراق می‌باشد.

مقدار انرژی ذخیره شده در ۱۲۹ مول ATP عبارت است از:

۱۲۹ x ۸٫۸ = ۱۱۳۵٫۲ کیلوکالوری

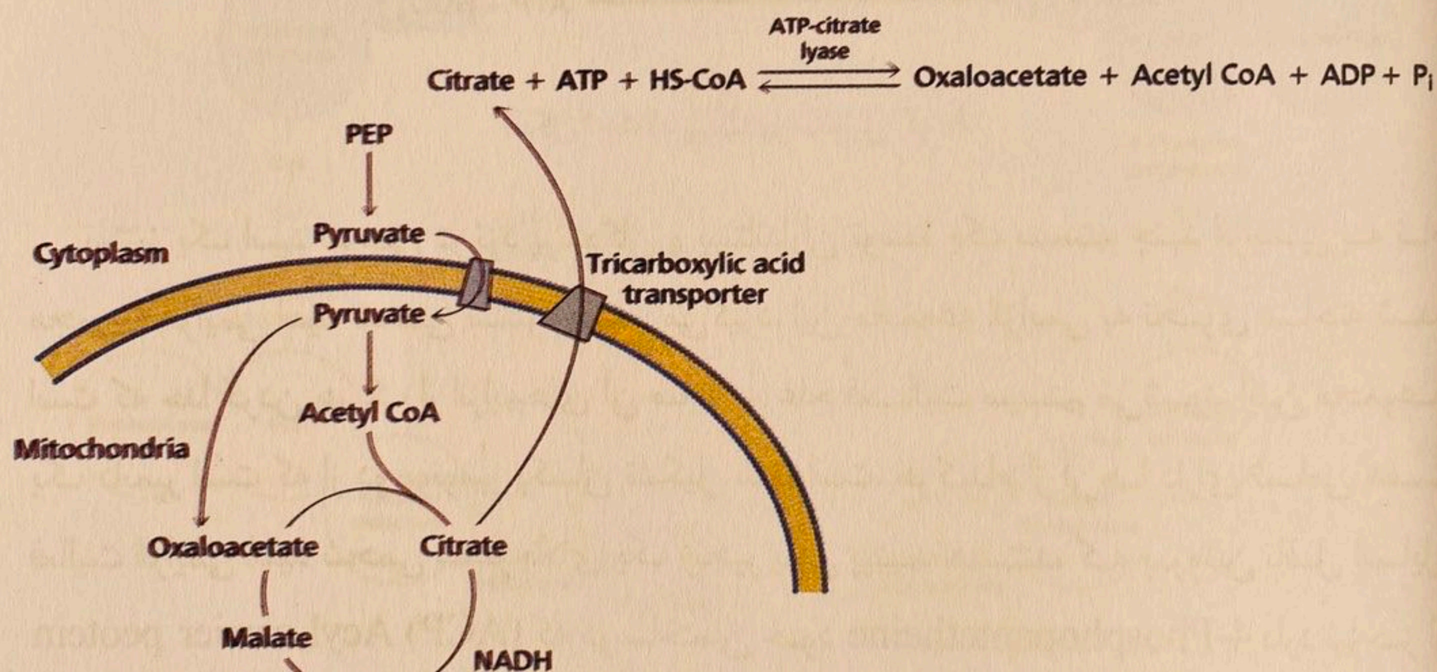
اگر یک مول پالمتیک اسید در کالوری متر در لابراتور به احتراق برسد ۲۳۴۰ کیلو کالوری از آن حاصل می‌شود، لذا موثریت یا Efficiency احتراق اسیدشحمی مذکور به حیث ذخیره کننده انرژی در رابطه‌های فاسفیت‌های ATP در حدود ۴۸ فیصد می‌باشد.

۱۱۳۵٫۲/ ۲۳۴۰ x ۱۰۰ = ۴۸٪

بیوسنتیز اسیدهای شحمی

تعاملات بیوسنتیز اسیدهای شحمی در سایتوپلازم در اثر یکجا شدن مالیکول‌های استایل کوانزایم A انجام می‌شود. درحالیکه تمام مسیر ترکیب استایل کوانزایم A (مجموعه پایرووویت دی هایدروجنیز و بیتا اوکسیدیشن) که در دروس گذشته مورد بحث قرار گرفت در داخل

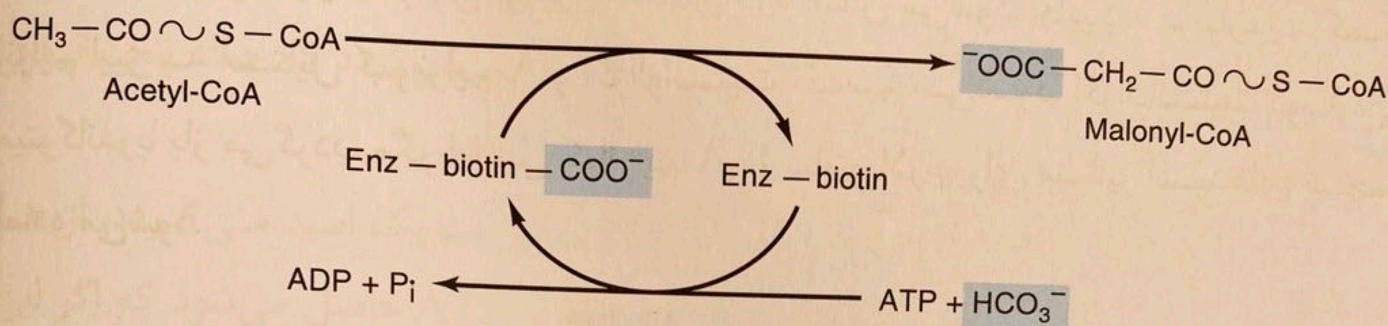
میتوکاندریاها صورت می‌گیرد. استایل کوانزایم A میتوکاندریا قادر نیست تا از طریق غشای داخلی به سایتوپلازم عبور کند. یک سیستم انتقال استایل کوانزایم A از غشای، تغییر آن به ستریت می‌باشدکه در داخل میتوکاندریا استایل کوانزایم A با اگزالواسیتیت تعامل نموده و تولید ستریت را می‌نماید، این تعامل به کمک انزایم ستریت سنتتز صورت می‌گیرد. ستریت به کمک انزایم ترای‌کاربوکسیلیت ترانس لوکیز به سایتوپلازم انتقال می‌شود، جاییکه دوباره به کمک انزایم لییز به استایل کوانزایم A و اگزالواستیت تقسیم می‌شود. اگزالواستیت دوباره به میتوکاندریا باز می‌گردد، مگر استایل کوانزایم A در سایتوپلازم برای سنتیز اسیدهای شحمی آماده می‌شود.



شکل ۱-۱٤، سیستم انتقال استایل کوانزایم A از غشای میتوکاندریا

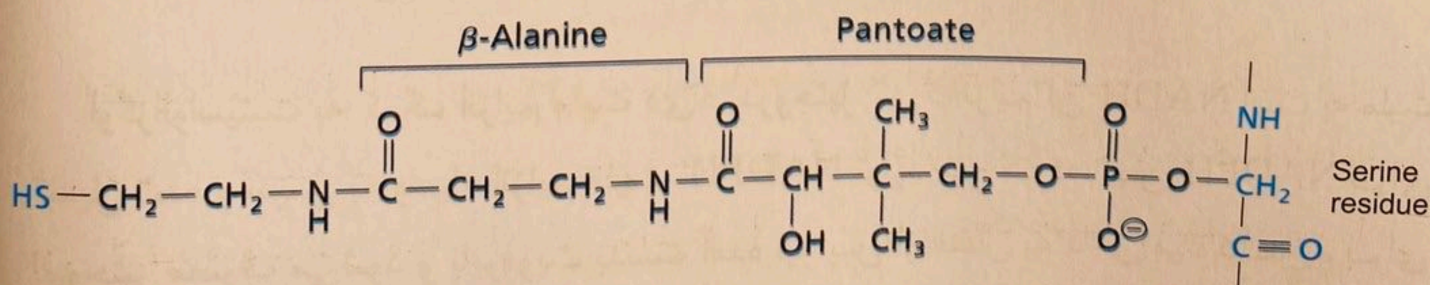
اوگزالواسیتیت به کمک انزایم ملیت دی‌هایدروجنیز که کوانزایم آن NADH است به ملیت تبدیل شده و سپس به وسیله انزایم ملیت، NADPH تولید می‌گردد. این NADPH برای لیپوجنیز مصرف می‌شود و پایرووویت بدست آمده نیز پس از انتقال به داخل میتوکاندریا، برای تولید مجدد استایل کو A به کار می‌رود. این مسیر، وسیله‌ای برای انتقال ارجاع‌کننده از NADH در خارج میتوکاندریا به NADPH است. از سوی دیگر ملیت نیز می‌تواند به داخل میتوکاندریا منتقل شود و در آنجا مجدداً اگزالواسیتیت تولید کند.

تولید مالونیل کوانزایم A مرحله ابتدایی و کنترول کننده سنتیز اسیدهای شحمی است که در این تعامل بی‌کاربونات به عنوان منبع کاربن دای اکساید برای کاربوکسیلیشن استایل کوانزایم A به مالونیل کوانزایم A بکار می‌رود. این تعامل در حضور ATP و استایل کوانزایم A کاربوکسیلیز انجام می‌شود. استایل کوانزایم A کاربوکسیلیز به ویتامین بیوتین احتیاج دارد.



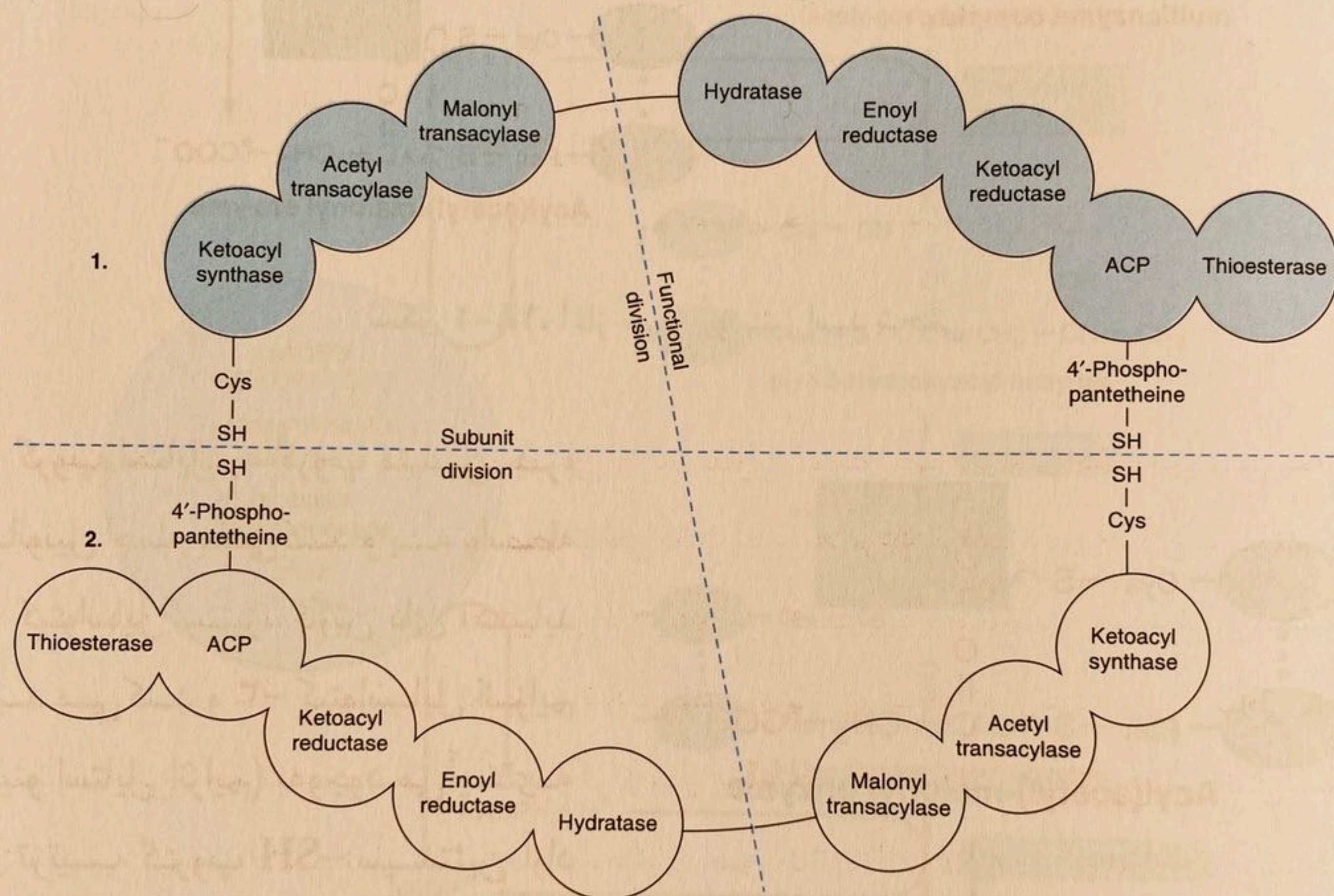
شکل ۱-۱۵، بیوسنتیز مالونیل کو A

سنتیز یک اسید شحمی در نزد پرنده‌گان و پستانداران توسط یک سیستم چند انزایمی به نام مجموعه انزایمی اسید شحمی سنتتز صورت می‌گیرد. این مجموعه انزایمی به نحوی ساخته شده است که جدا کردن هریک از انزایم‌های آن منجر به عدم فعالیت سیستم می‌شود. این مجموعه یک دایمیر است که از دو مونومیر یکسان تشکیل شده است. هرکدام از آن‌ها دارای تمامی هفت فعالیت انزایمی اسید شحمی سنتتز بالای یک زنجیر پولی پپتید هستند، که پروتین ناقل اسایل Acyl carrier peotein (ACP) که در ساختمان خود 4-Phosphopantetheine دارد نیزجز از این مجموعه محسوب می‌گردد.



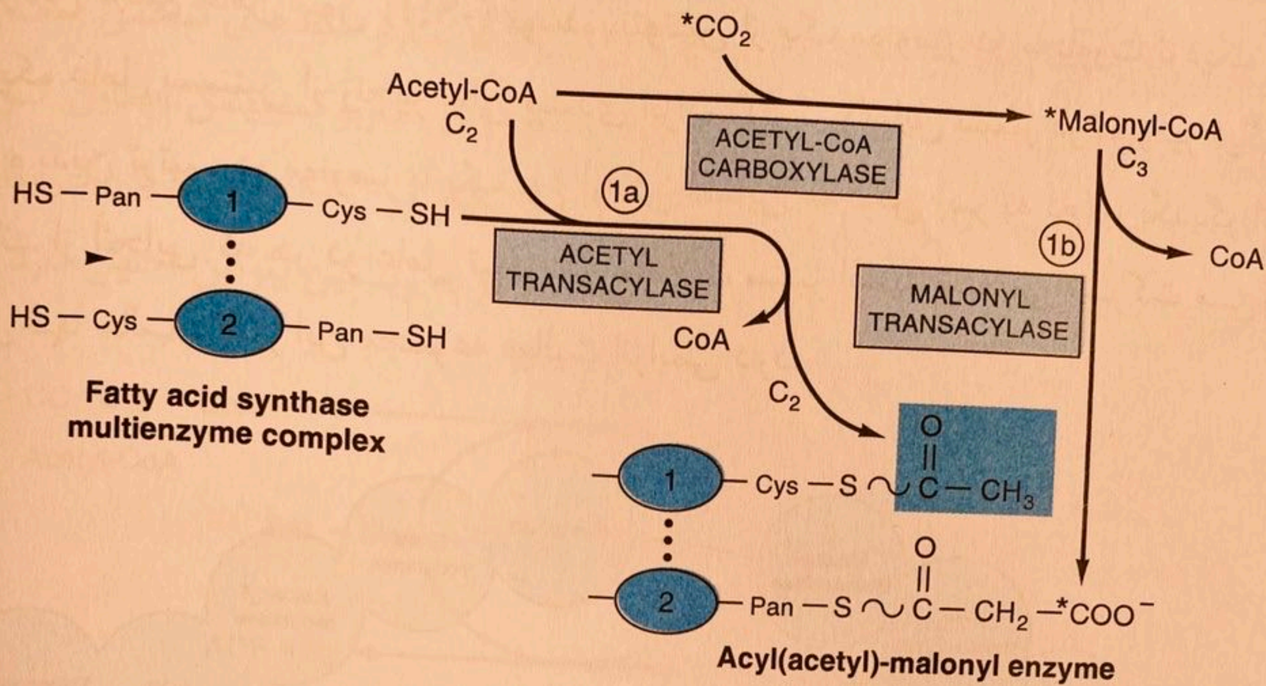
شکل ۱-۱۶، پروتین حامل اسایل (ACP)

در این تجمع عامل تیول (SH-) فوسفوپانتوتئین از یک مونومیر در مجاورت نزدیک عامل تیول یک عامل سستئین از زنجیر پولی پپتیدی انزایم ۳- کیتواسایل سنتتز در مونومیر دیگر قرار گرفته و بدین ترتیب دو مونومیر با یک نوع آرایش فضایی معکوس (سر به دم) با یکدیگر اتصال یافته اند. از آنجایی که هر دو عامل تیولی در تعاملات سنتیز اسید شحمی شرکت می‌کنند بنابرین تنها حالت دایمیر این مجموعه فعالیت انزایمی دارد.



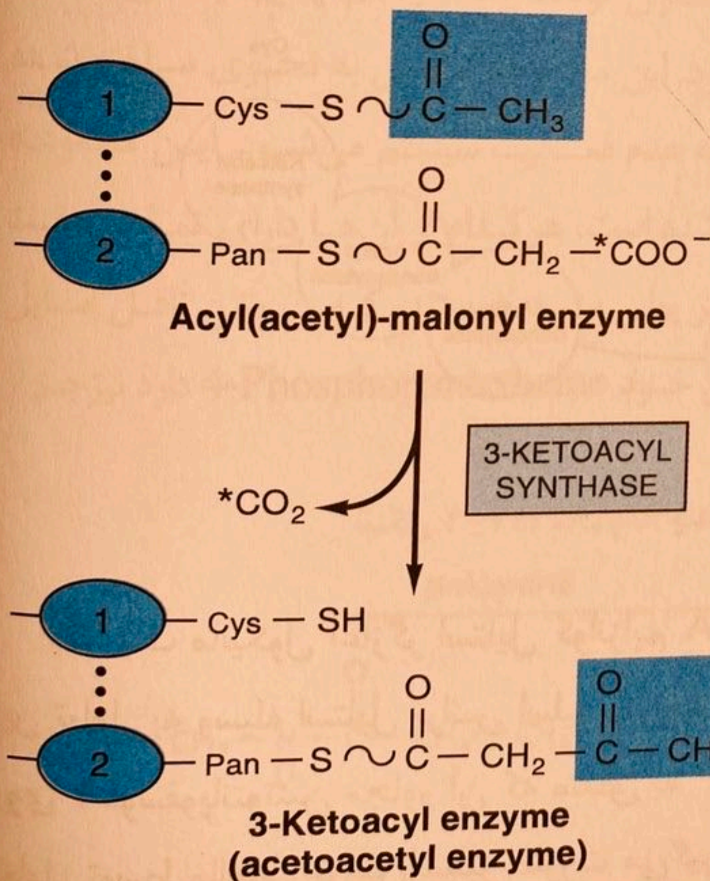
شکل ۱-۱۷، مجموعه چند انزایمی سنتیز اسید شحمی

ابتدا یک مالیکول آغازگر استایل کوانزایم A با گروپ SH- یک سیستئین ترکیب می‌شود، این تعامل به وسیله استایل ترانس اسلیز صورت می‌گیرد. مالونیل کوانزایم A با گروپ SH- بر روی ۴َ فوسفوپانتوتئین مجاور آن که متعلق به ACP مونومیر دیگر است، ترکیب می‌شود، این تعامل توسط مالونیل ترانس‌اسیلیز صورت می‌گیرد و محصول آن استایل (اسایل) – مالونیل انزایم است.



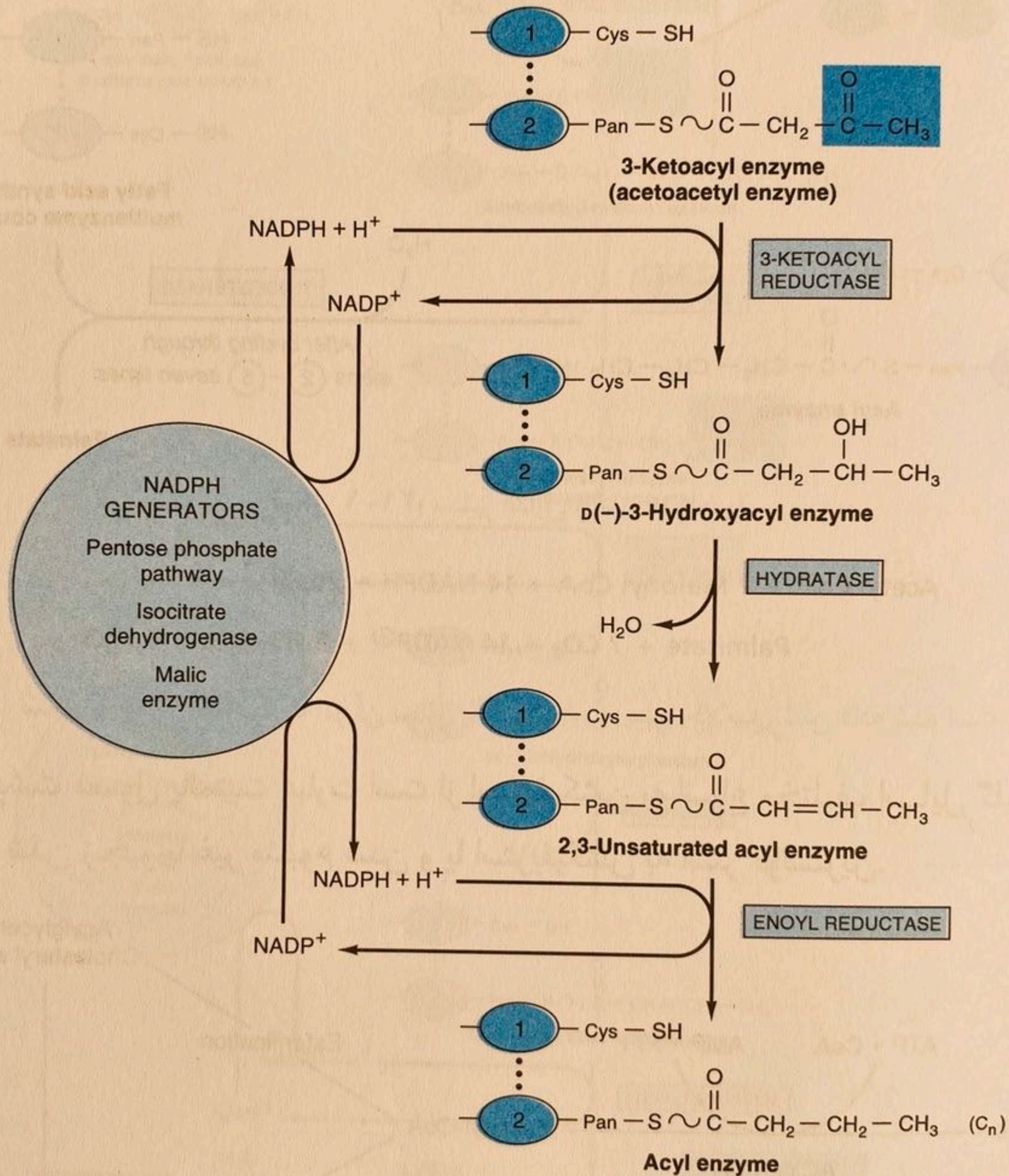
شکل ۱-۱۸، آغاز مسیر بیوسنتیز اسید شحمی

گروپ استایل به گروپ متیلین جزء مالونیل حمله می‌کند و به واسطه ۳- کیتواسایل سنتیز، کاربن دای اکساید تولید می‌کند و ۳- کیتواسایل انزایم (اسیتو استایل انزایم) به‌وجود می‌آید. به این ترتیب گروپ SH- سیستئین آزاد می‌شود. کاربوکسلیشن اجازه می‌دهد که این تعامل بطور کامل پیش رفته و به این ترتیب تمام تعاملات را به سمت جلو هدایت می‌کند.



شکل ۱-۱۹، تولید کاربن دای اکساید وآزاد شدن گروپ SH- سیستئین یک مونومیر

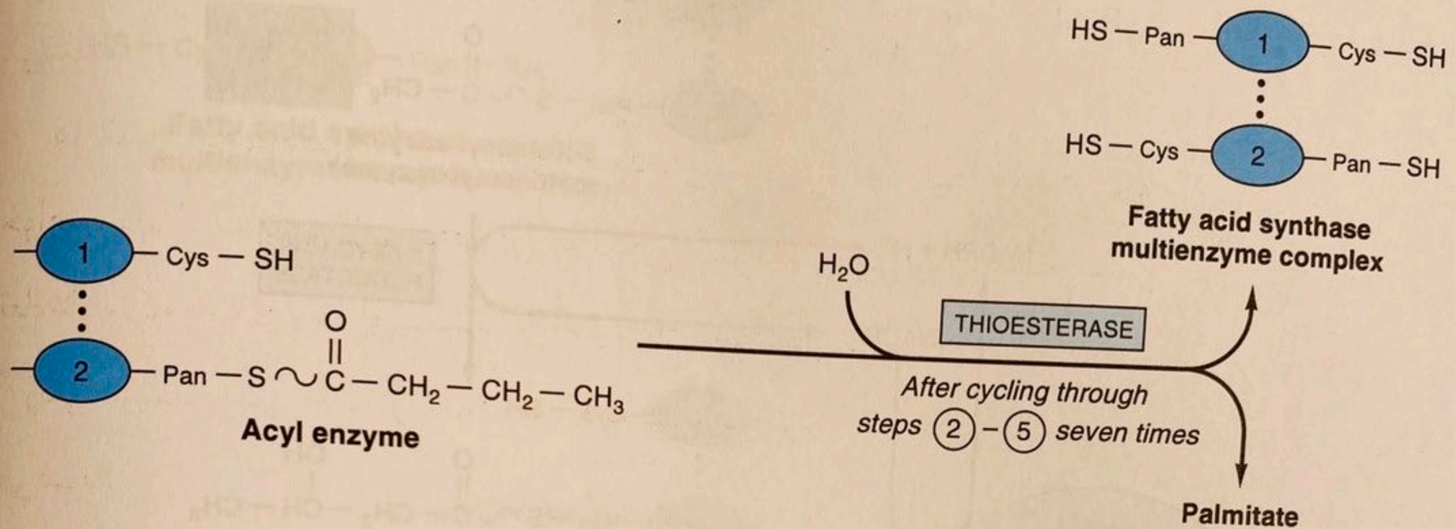
۳- کیتواسایل پس از ارجاع و دی هایدریشن، مجدداً ارجاع می‌شود و اسایل –S - انزایم مربوطه حاصل می‌شود.



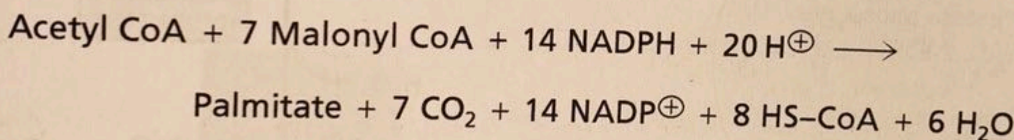
شکل ۱-۲۰، ارجاع و دی‌هایدریشن و ارجاع مجدداً کیتواسایل

یک مالیکول مالونیل کوانزایم A جدید با گروپ SH– مربوط ´۴ فوسفوپانتوتئین ترکیب می‌شود و جزء اسایل معادل را بر روی گروپ SH– سیستئین آزاد جابجا می‌نماید. این دور تعاملات شش بار تکرار می‌شود تا یک مالیکول اسایل شانزده کاربن را به نام پالمیتل) تولید گردد. این مالیکول به

وسیله هفتمین انزایم مجموعه انزایمی یعنی تیواستریز (دی اسیلیز) از مجموعه انزایمی جدا می‌شود. قبل از این که پالمتیت آزاد بتواند در هر مسیر میتابولیزمی دیگری وارد شود، باید به شکل فعال اسایل کوانزایم A تبدیل گردد.



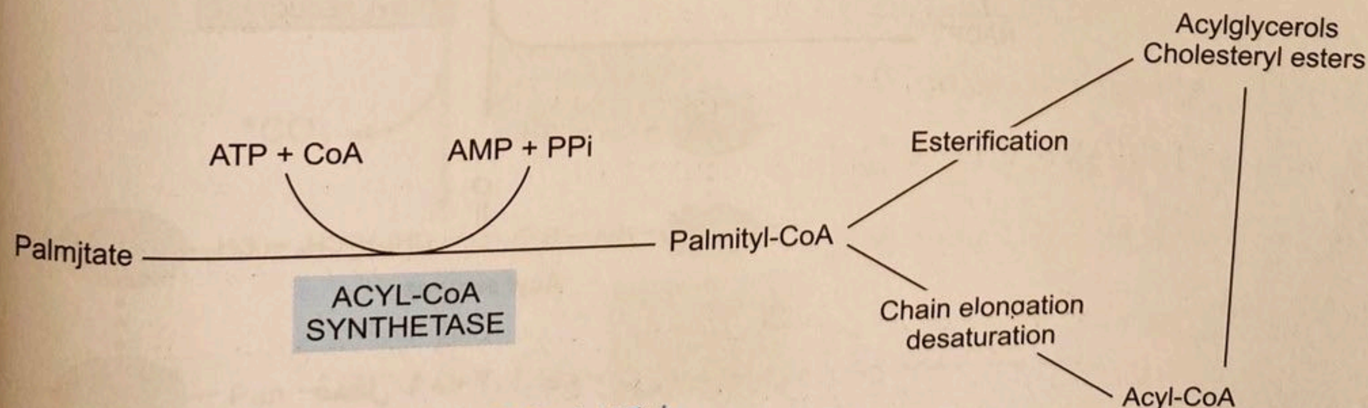
شکل ۱-۲۱، سنتیز اسایل و آغاز دور جدید



$$\text{Acetyl CoA} + 7\ \text{Malonyl CoA} + 14\ \text{NADPH} + 20\ H^{\oplus} \longrightarrow$$
$$\text{Palmitate} + 7\ CO_2 + 14\ \text{NADP}^{\oplus} + 8\ \text{HS–CoA} + 6\ H_2O$$

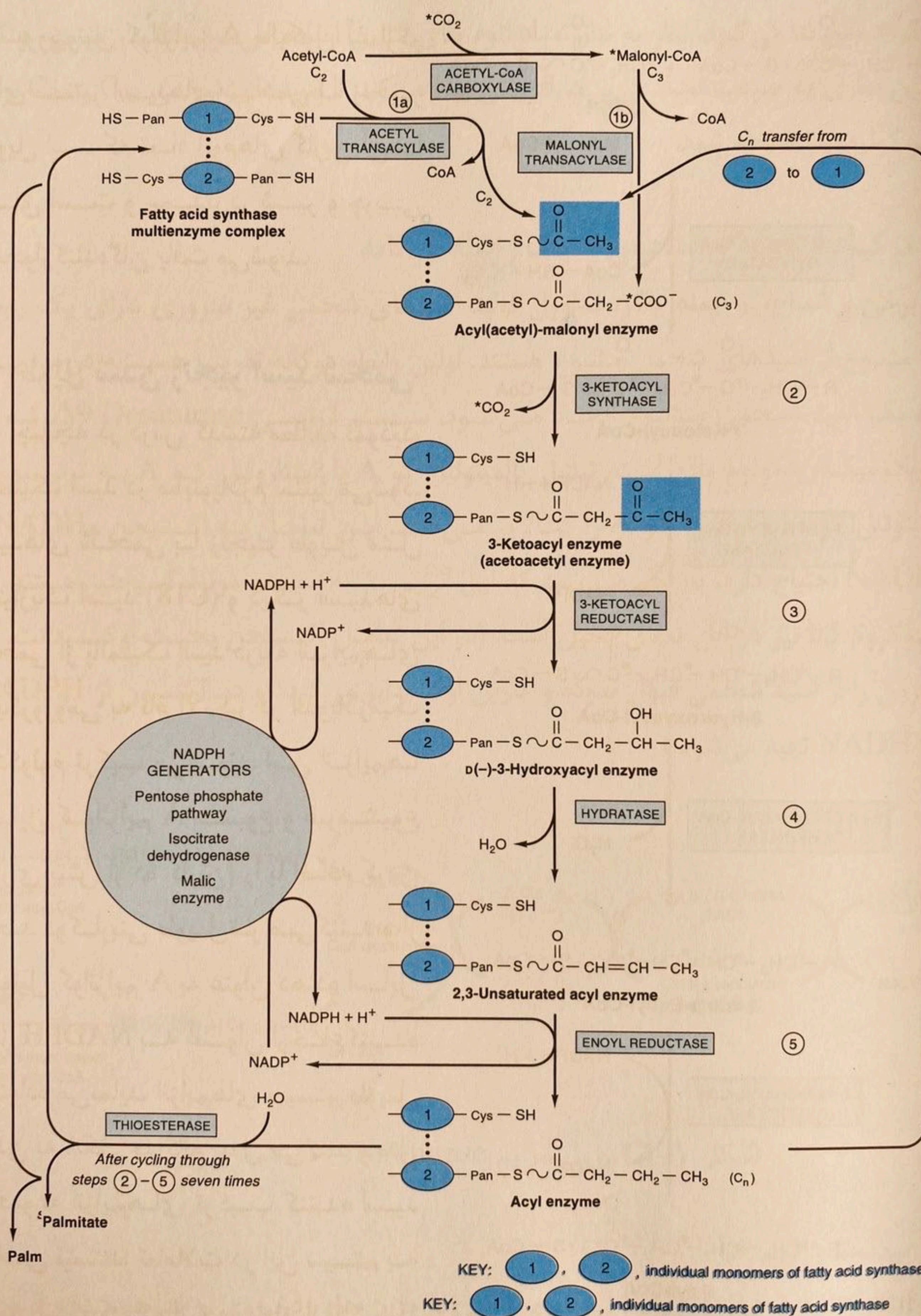
شکل ۱-۲۲، تعاملات که در آن سنتیز پالمیتیک اسید بطور خلاصه نشان داده شده است

سرنوشت معمول پالمتیت عبارت است از استریفیکشن به انواع مختلف اسایل گلیسرول، طولانی شدن زنجیر یا غیر مشبوع شدن و یا استریفیکشن به استر کولستریل.



شکل ۱-۲۳، سرنوشت پالمیتیت پس از سنتیز

آن مالیکول‌های استایل کوانزایم A که به عنوان آغاز گر به کار می‌رود، اتوم‌های کاربن ۱۵ و ۱۶ پالمتیت را می‌سازد. اضافه شدن تمام واحدهای دوکاربنی بعدی از طریق مالونیل کوانزایم A صورت می‌گیرد.



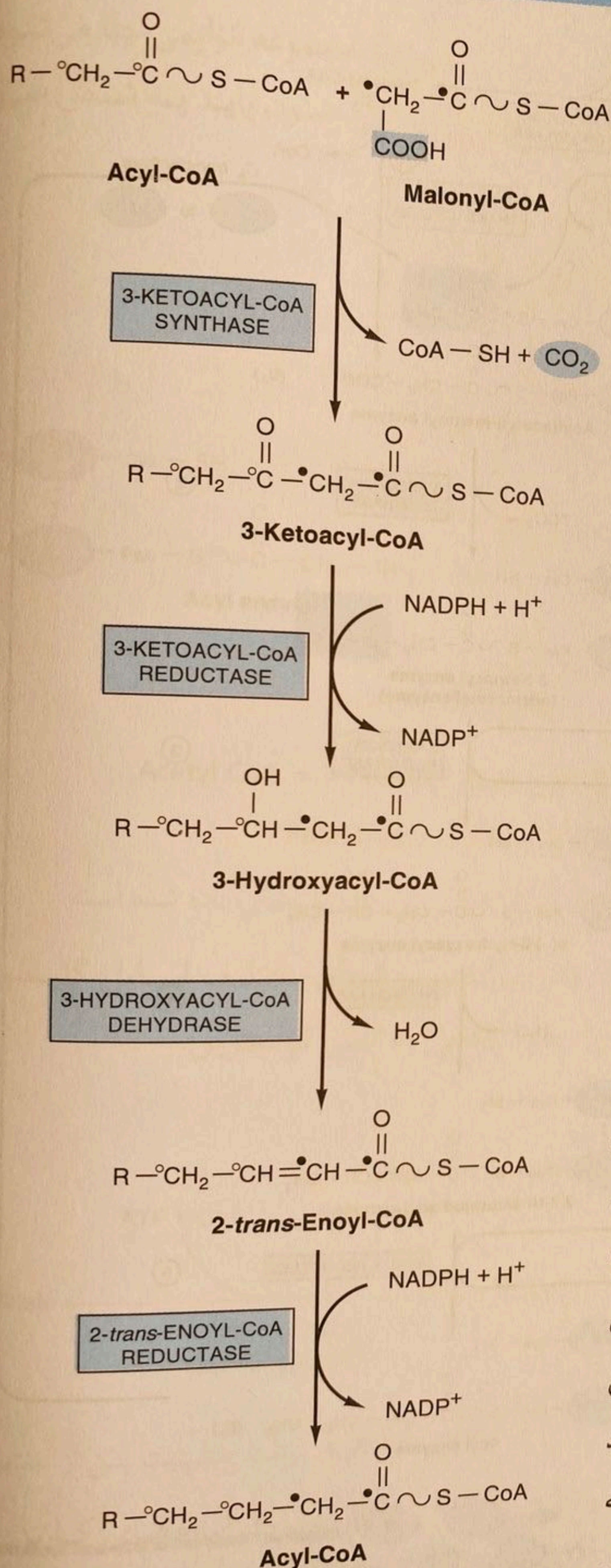
KEY: 1, 2, individual monomers of fatty acid synthase

شکل ۱- ۲۴، بیوسنتیز اسیدهای شحمی با زنجیر طویل

پروپیونیل کوانزایم A مالیکول آغازگر برای سنتیز اسیدهای شحمی با زنجیر طویل است که تعداد اتوم‌های کاربن آن‌ها طاق است و عمدتاً در شیر و چربی نشخوارکننده‌گان یافت می‌شوند.

طویل شدن زنجیر اسید شحمی

چنانچه در درس گذشته مطالعه نمودید، پالمتیک اسید در سایتوپلازم سنتیز می‌شود. اسیدهای شحمی با زنجیر طویل مثل ستیاریک اسید (C18) و دیگر اسیدهای شحمی از پالمتیک اسید ذریعه انزایم‌های مایکروزومی به نام الانگیز در اندوپلازمیک ریتکولوم ترکیب می‌شوند. این انزایم‌ها اسایل کوانزایم A مشبوع و غیرمشبوع (دارای بیش از ده کاربن) را با اضافه کردن واحد دوکاربنی طویل‌تر می‌کنند و از مالونیل کوانزایم A به عنوان دهنده اسایل و از NADPH به عنوان ارجاع‌کننده استفاده می‌نماید. انزایم‌های سیستم طویل شدن به شکل جداگانه عمل می‌کنند و مثل مجموعه انزایم‌های ترکیب کننده اسید شحمی نیستند. تعاملات در این سیستم به شکل سیکلیک که از چهار تعامل تشکیل شده است و در هر دور دوکاربن اضافه

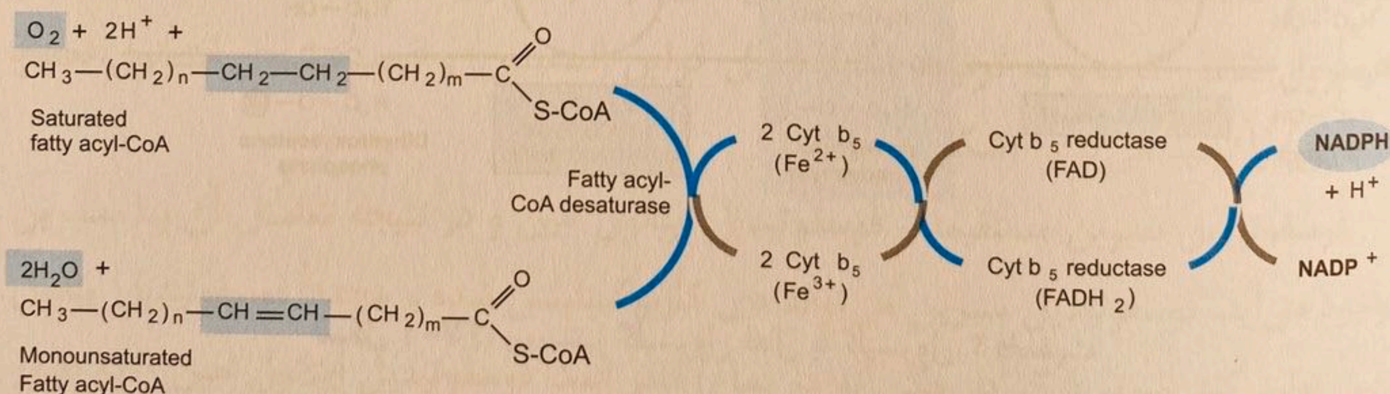


شکل ۱ – ۲۵، سیستم الانگیز میکروزومی برای طولانی کردن زنجیر اسید شحمی

می‌گردد صورت می‌گیرد. نظر به نیاز تعداد اتوم های کاربن اضافه می‌شود مثلاً در مغز در هنگام مایلین سازی به سرعت تعداد کاربن‌ها افزایش پیدا می‌کند تا اسیدهای شحمی C_{22} و C_{24} برای اسفینگولیپیدها ساخته شود.

ترکیب اسیدهای شحمی با یک رابطه دوگانه

برخی از انساج، از جمله جگر، مسوول تولید اسیدهای شحمی غیر ضروری دارای یک رابطه غیر مشبوع از اسیدهای شحمی مشبوع هستند. اولین رابطه دوگانه تقریباً همیشه در موقعیت $\Delta 9$ یک اسید شحمی مشبوع ایجاد می‌شود. سیستم انزایمی $\Delta 9$ Desaturase که در اندوپلازمیک ریتکولوم واقع است، تبدیل پالمیتوئیل کو A یا استئاروئیل کو A به ترتیب به پالمیتوئیل کو A یا اولئیل کو A را کتالایز می‌کند. این تعامل به اکسیجن وNADH و NADPH احتیاج دارد. به نظر می رسد که این انزایم مشابه سیستم مونواوکسیجنیز هستند که سایتوکروم b5 نیز در این تعامل دخیل است. (در این تعامل اکسیجن بحیث اوکسیدانت، دو الکترون را از اسید شحمی قبول نموده و کارین اوکسیدایز می‌گردد و دو الکترون از NADPH و یا NADH تهیه می‌شود.)



شکل ۱-۲۶، رول انزایم $\Delta 9$ Desaturase مایکروزومی

بیوسنتیز لیپیدها

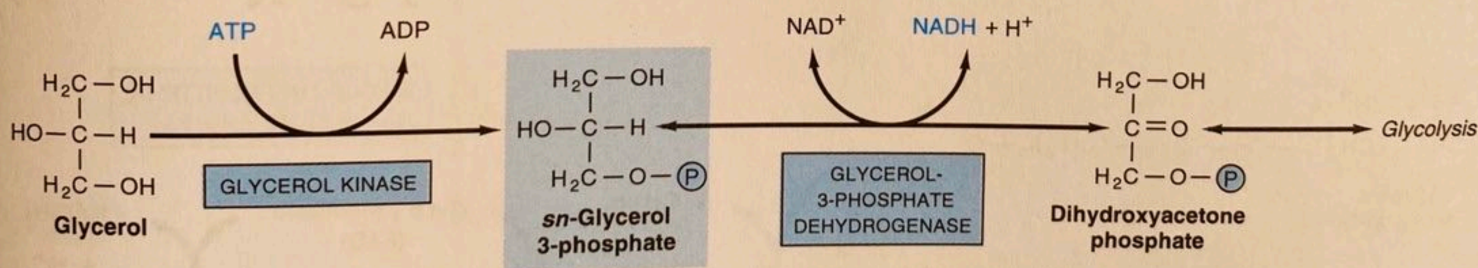
Triacyl Glycerol (TG) لیپیدهای اصلی درچربی های ذخیروی و غذا هستندکه قسمت اعظم لیپیدهای بدن را تشکیل می‌دهند، فوسفو لیپیدها قسمت اعظم غشایی پلازما و دیگر

غشاها را تشکیل می‌دهند و گلایکوفوسفولیپیدها در حدود ۵ تا ۱۰درصد لیپیدهای پلازما و انساج دماغی را تشکیل می‌دهند.

۱) سنتیز فوسفوتیدیک اسید و ترای گلیسریدها

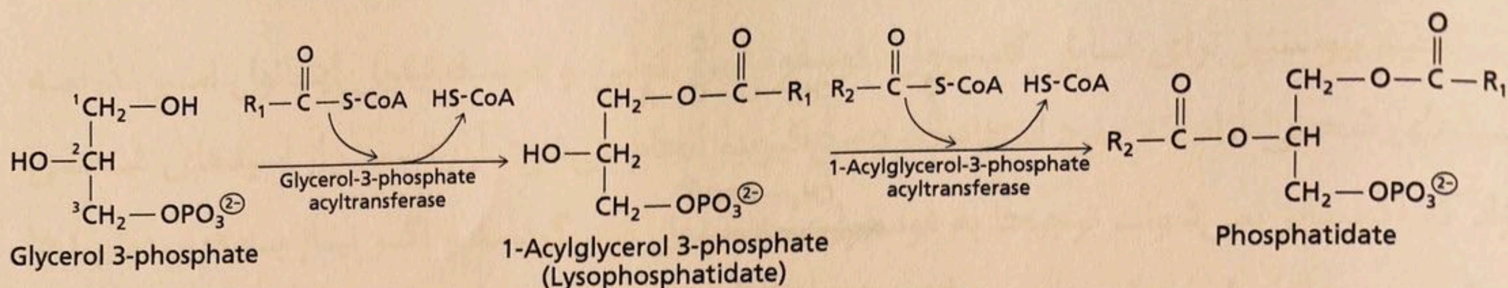
دای و ترای گلیسریدها یا لیپیدهای ساده استرهای گلیسرول و اسیدهای شحمی هستند. دای و ترای گلیسریدها در امعأ، جگر و انساج شحمی از ترکیب یک مالیکول گلیسروفاسفیت و یک مالیکول اسایل کوانزایم A ساخته می‌شوند.

گلیسرول و اسیدشحمی ابتدا باید توسط ATP قبل از داخل شدن به ساختمان ترای گلیسرید فعال گردند. گلیسرول که از هایدرولیز لیپیدها حاصل می‌شوند توسط انزایم گلیسرول کاینز و ATP استریفه شده و به گلیسرول فعال یا گلیسروفاسفیت تبدیل می‌شود. اگر این انزایم وجود نداشته باشد یا فعالیت آن کم باشد (مانند انساج شحمی و عضلات) بیشتر مالیکول‌های گلیسرول -۳- فاسفیت از دای‌هایدروکسی اسیتون فاسفیت توسط انزایم گلیسرول ۳- فاسفیت دی‌هایدروجنیز ساخته می‌شود.



شکل ۱-۲۷، بیوسنتیز گلیسرول فعال یا گلیسرول ۳ فاسفیت

دو مالیکول اسایل کو A که در نتیجه فعال شدن اسیدهای شحمی به وسیله اسایل کو A سنتتز ساخته شده اند با گلیسرول ۳- فاسفیت ترکیب می‌شوندو فوسفوتیدیک اسید (۲،۱- دای اسایل گلیسرول فاسفیت) را می سازند. این تعامل در دو مرحله صورت می‌گیرد انزایم‌های که این تعامل را کمک می‌نماید عبارت از گلیسرول ۳- فاسفیت اسایل ترانسفیریز و ۱- اسایل گلیسرول ۳- فاسفیت اسایل ترانسفیریز هستند.



شکل ۱–۲۸، مسیر مونوو دای اسایل گلیسرول فاسفیت و بیوسنتیز ترای اسایل گلیسرول

سپس فوسفوتیدیک اسید در حضور یک انزایم فاسفتیز بقیه فاسفیت را از دست داده و به یک دای گلیسرید مبدل می‌شود و در مرحله بعدی گلیسرید حاصله با یک مالیکول دیگر اسایل کوانزایم A ترکیب شده و یک ترای گلیسرید یا لیپید خنثی را تولید می‌کند.

۲) سنتیز فوسفو لیپیدها

در بیوسنتیز فوسفوتیدیل کولین و فوسفوتیدیل ایتانول امین، کولین و ایتانول امین باید ابتدا به وسیله فوسفوریلشن توسط ATP و به دنبال آن با اتصال به (CTP) Cytidine Tri Phosphate فعال شود. نتیجه تعامل فوق که تولید CDP-Choline (سایتیدین دای فوسفو کولین) و CDP-Ethanolamine (سایتیدین دای فوسفو ایتانول امین) است با ۲،۱ دای اسایل گلیسرول تعامل کرده و به ترتیب فوسفوتیدیل کولین (لسیتین) و فوسفوتیدیل ایتانول امین (سفالین) را تولید می‌کند. (شکل ۱ — ۲۹)

فوسفوتیدیل سیرین مستقیماً از فوسفوتیدیل ایتانول امین و در نتیجه تعامل آن با سیرین بوجود می‌آید. فوسفوتیدیل سیرین می‌تواند دی کاربوکسلیشن شده و مجدداً فوسفوتیدیل ایتانول امین تولید کند. مسیر دیگر در جگر (نه در دماغ) قادر است فوسفوتیدیل ایتانول امین را به طور مستقیم و توسط متیلیشن مکرر ایتانول امین به فوسفوتیدیل کولین تبدیل کند. صرف‌نظر از منابع یاد شده، کولین در بسیاری از انواع پستانداران یک ماده غذائی ضروری به شمار می‌رود، اما این موضوع در انسان هنوز به اثبات نرسیده است. (شکل ۱– ۳۰)

$R_2-C(=O)-O-CH(CH_2-O-C(=O)-R_1)(CH_2-OPO_3^{2-})$

Phosphatidate

Phosphatidate phosphatase (H_2O → P_i)

$R_3-C(=O)-S\text{-}CoA$

CoA-SH

Diacylglycerol acyltransferase

$R_2-C(=O)-O-CH(CH_2-O-C(=O)-R_1)(CH_2-OH)$

1,2-Diacylglycerol

$CDP-O-(CH_2)_2-\overset{\oplus}{N}H_3$

CDP-ethanolamine

Phosphoethanolamine transferase

CMP

$CDP-O-(CH_2)_2-\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3$

CDP-choline

Phosphocholine transferase

CMP

$R_2-C(=O)-O-CH(CH_2-O-C(=O)-R_1)(CH_2-O-C(=O)-R_3)$

Triacylglycerol

$R_2-C(=O)-O-CH(CH_2-O-C(=O)-R_1)(CH_2-O-P(=O)(O^-)-O-CH_2-CH_2-\overset{\oplus}{N}H_3)$

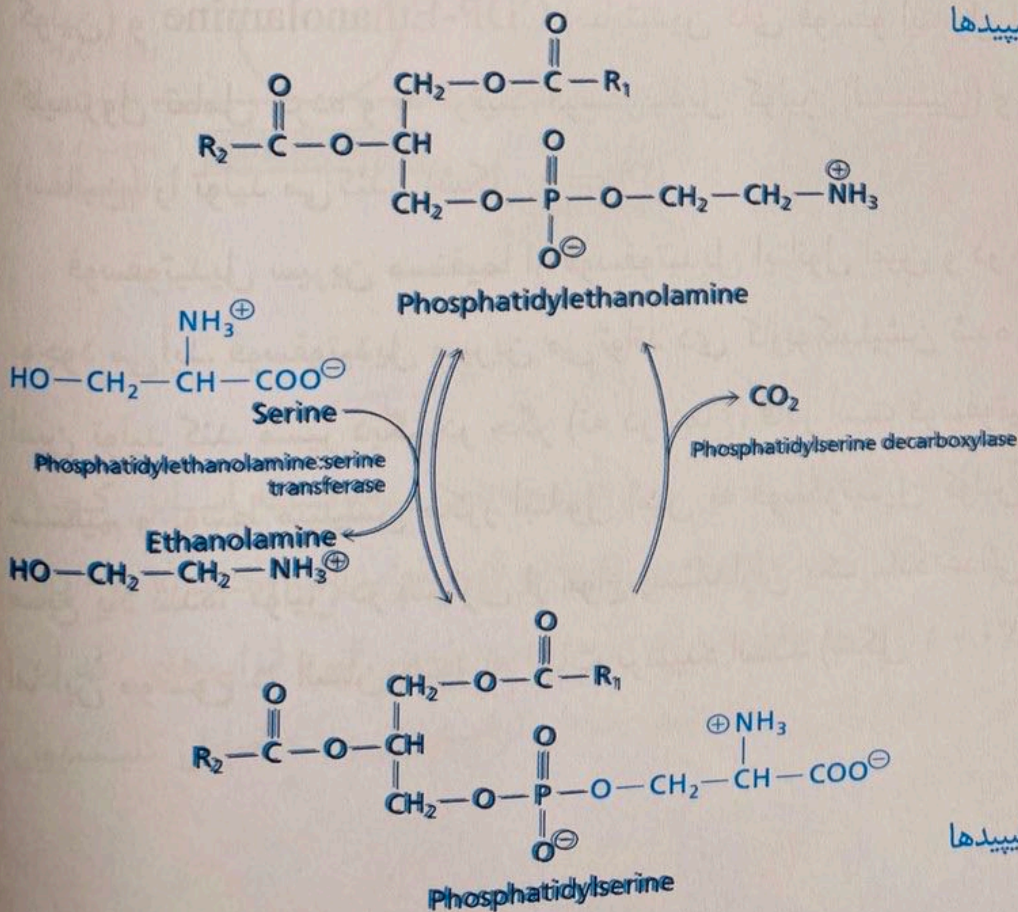
Phosphatidylethanolamine

Methylations

$R_2-C(=O)-O-CH(CH_2-O-C(=O)-R_1)(CH_2-O-P(=O)(O^-)-O-CH_2-CH_2-\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3)$

Phosphatidylcholine

شکل ۱-۲۹، بیوسنتیز فوسفولیپیدها



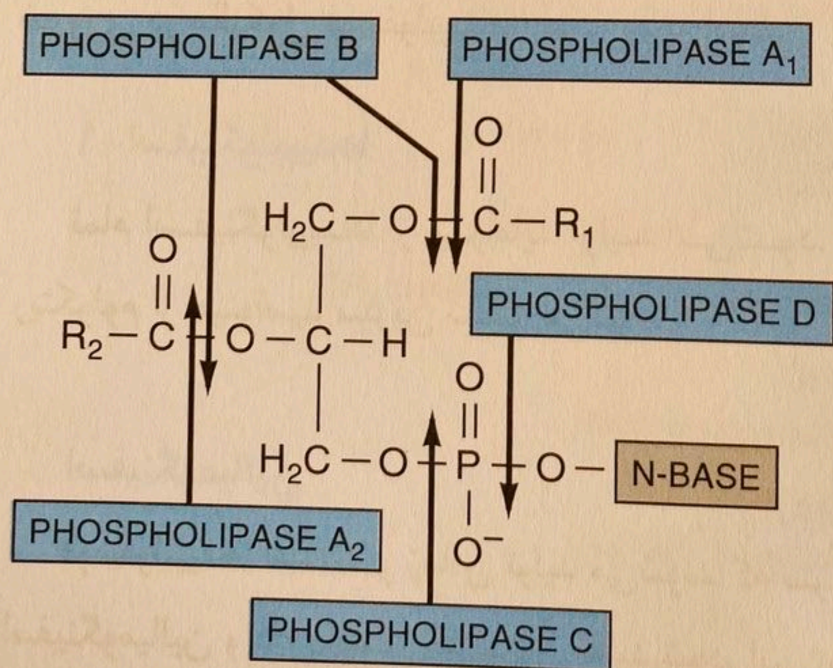
شکل ۱-۳۰، میتابولیزم فوسفولیپیدها

تنظیم بیوسنتیز ترای اسایل گلیسرول، فوسفوتیدیل کولین و فوسفوتیدیل ایتانول امین ذریعه اسیدهای شحمی آزاد که مورد استفاده قرار می‌گیرند، انجام می‌شود. آن قسمت از اسیدهای شحمی آزاد که اکسیدایز نمی‌شوند، ترجیحاً به فوسفولیپیدها تبدیل می‌گردند و اگر نیاز به فوسفولیپیدها برطرف شده باشد، اسیدهای شحمی آزاد برای سنتیز ترای گلیسرید به کار می‌روند.

کاردیولیپین و پلاسمالوجن، قسمت اعظم فوسفو لیپیدهای میتوکاندریا را تشکیل می‌دهند که در سمستر اول در فصل لیپیدها با فورمول، به آنها اشاره گردیده است.

تخریب فوسفولیپیدهای که در ساختمان خود گلیسرول دارند

اگر چه فوسفولیپیدها به طور فعال تجزیه می‌شوند، ولی هر بخش از مالیکول آنها با سرعت متفاوت دوباره ساخته می‌شود، مثلاً سرعت نوسازی گروپ فوسفولیپیدها متفاوت از سرعت نوسازی گروپ ۱- اسایل است. این امر ناشی از حضور انزایم های است که سنتیز مجدد ترکیبات را پس از تجزیه نسبی آنها امکان‌پذیر می‌سازند. انزایم فوسفولایپز A2، هایدرولیز گلیسروفوسفولیپیدها را به منظور تولید اسیدهای شحمی آزاد و لیزوفوسفولیپید تجزیه می‌کند که ممکن است انزایم اسایل ترانسفریز موجب اسایلیشن مجدد شان توسط اسایل کو A شود. از سوی دیگر انزایم لیزوفوسفولایپز ممکن است روی لیزوفوسفولیپید (مثل لایزولسیتین) اثر بگذارد و بار دیگر گلیسرول فاسفیت مربوطه را ایجاد کند که به وسیله انزایم هایدرولیز تجزیه و گلیسرول ۳- فاسفیت مجدد تولید می‌شود. فوسفولیپیزهای A_1، A_2، B، C و D با رابطه‌های مشخص شده که در شکل ذیل نشان داده شده است عمل می‌کنند.



شکل ۱-۳۱، مکان‌های فعالیت هایدرولیتیک فوسفولایپزها بالای یک سبستریت فوسفولیپیدی

فوسفولایپز A_2 در ترشحات پانکریاس، در زهر مار و همچنین در بسیاری از حجرات دیگر یافت می‌شود. فوسفو لایپز C یکی از مهم ترین سموم اصلی مترشحه توسط باکتری‌ها است و فوسفولایپز D در انتقال سیگنال در حجرات پستانداران نقش دارد.

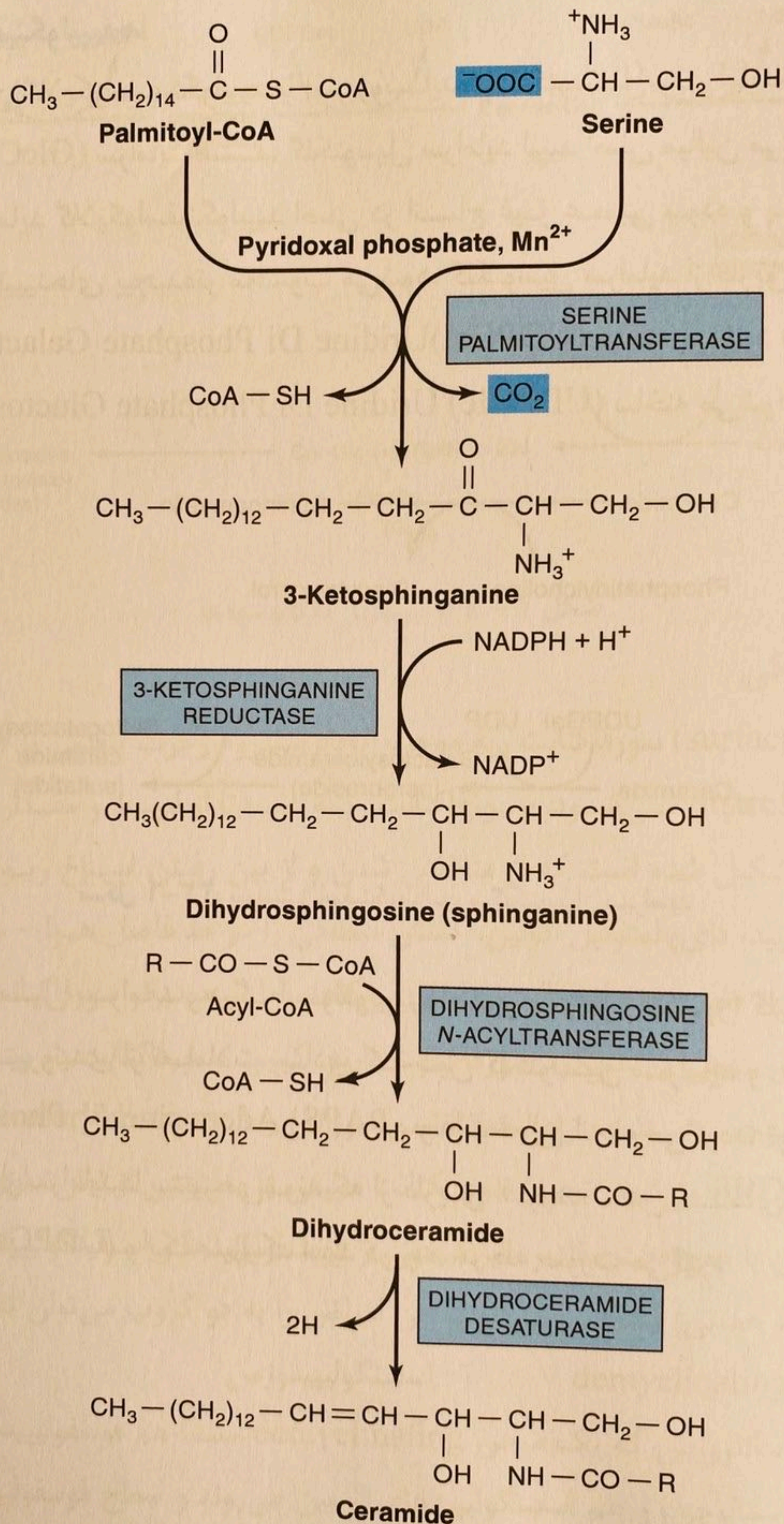
لایزولسیتین (لیزوفوسفوتیدیل کولین) ممکن است از طریق مسیر دیگری با فعالیت انزایم Lecithin Cholesterol Acyl Transferase (LCAT) تولید شود. این انزایم در پلازما وجود دارد و تعامل انتقال اسیدشحمی را از موقعیت دوم لسیتین به کولسترول کتالایز کرده و موجب تولید استر کولسترول و لایزولسیتین می‌شود و به نظر می‌رسد که این انزایم مسوول سنتیز قسمت زیادی از استر کولسترول موجود در لیپوپروتین‌های پلازما را عهده‌دار می‌باشد. اسیدهای شحمی مشبوع دارای زنجیر طویل غالباً در موقعیت ۱- فوسفولیپیدها قرار دارند، در حالی که اسیدهای شحمی غیرمشبوع دارای چند رابطه دوگانه (مثل ترکیبات پیش‌ساز پروستاگلاندین‌ها) بیشتر در موقعیت دو، فوسفولیپیدها شرکت می‌کنند. سه راه برای داخل شده اسیدهای شحمی به ساختمان لسیتین وجود دارد: سنتیز کامل فوسفولیپیدها، جابجایی اسایل بین استر کولسترول و لایزولسیتین و یا اسایلیشن مستقیم لایزولسیتین توسط اسایل کو A. بنابراین یک تبادل دایمی اسیدهای شحمی (بخصوص با توجه به داخل شده اسیدهای شحمی ضروری در مالیکول فوسفولیپیدها) امکان‌پذیر است.

۱-اسفینگولیپیدها

تمام اسفینگولیپیدها از سراماید تولید می‌شود. سراماید (Ceramide) در اندپلازمیک ریتکولوم از امینواسید سیرین سنتیز می‌شود.

اسفینگومیالین

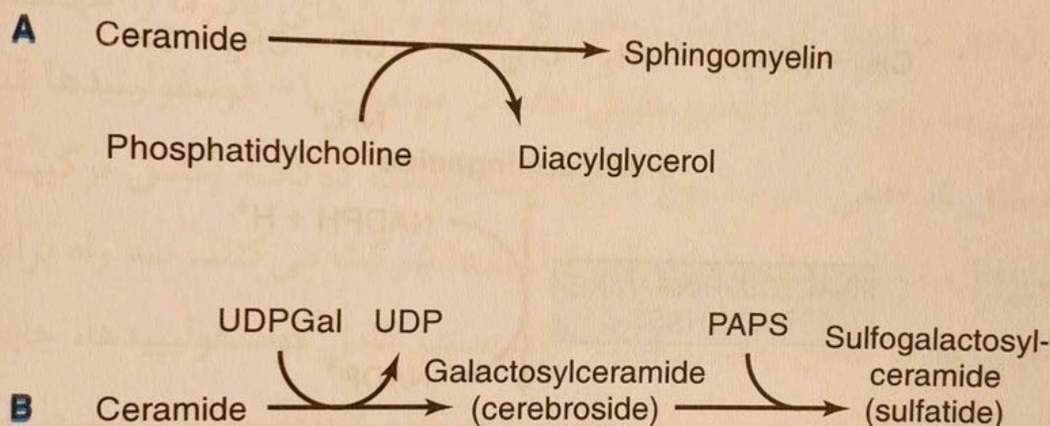
فوسفولیپیدها هستند و زمانی تولید می‌شوند که سراماید با فوسفوتیدیل کولین تعامل کرده و اسفینگومیالین و دای اسایل گلیسرول تولید شود. این تعامل عمدتاً در دستگاه گلجی و به نسبت کمتر در غشای پلازمایی صورت می‌شود.



شکل ۱-۳۲، بیوسنتز سراماید

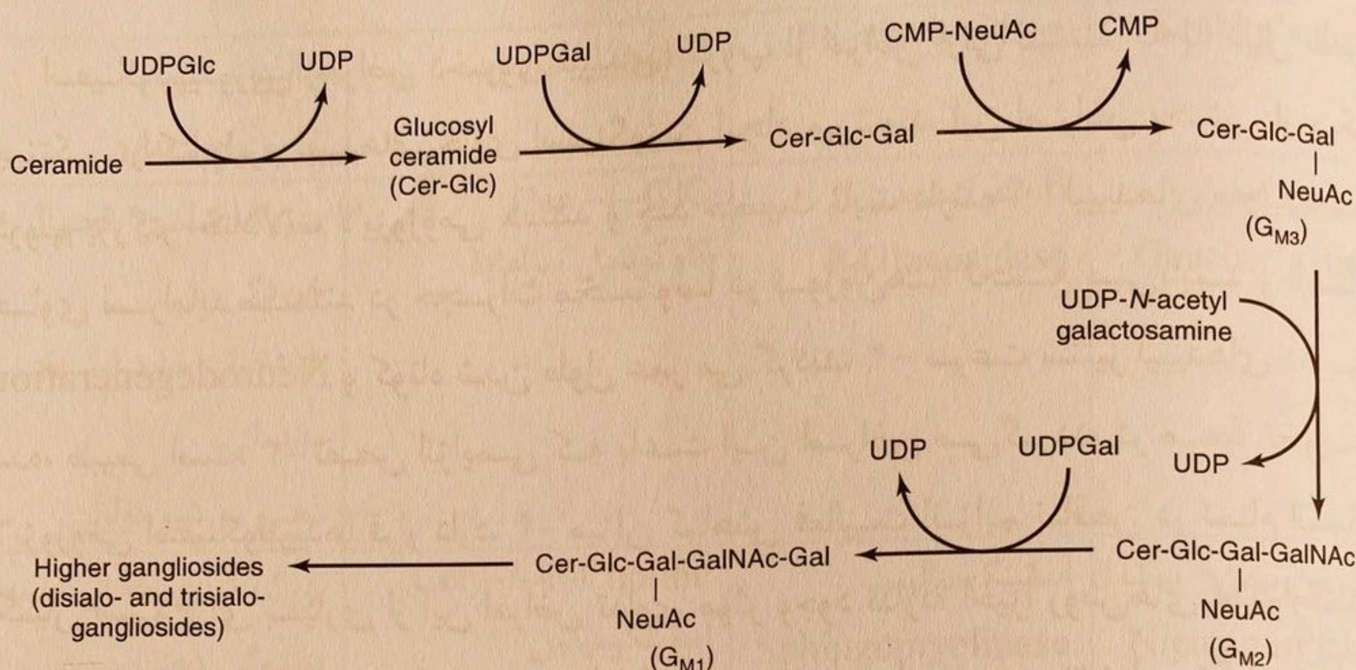
گلایکواسفینگولیپیدها

گلکتوسیل سر امایـد (GalCer) و سـادهتـرین گلایکواسـفینگولیپیدها (سربروسـایدها) گلکتوسیل سرامایـد هستند. گلکتوسیل سرامایـد لیپید اصلی میالین میباشد، درحالیکه گلوکوسیل (GlcCer) سرامایـد گلوکوسیل سرامایـد گلایکواسفینگولیپید اصلی در انـساج غیـر عـصبی بـوده و پـیش‌سـاز اکثـر گلایکواسفینگولیپیدهای پیچیده‌تر محسوب می‌شود. گلکتوسیل سرامایـد از طریق تعامـل میـان سرامایـد و (UDPGal)Uridine Di Phosphate Galactose ساخته می‌شود (UDPGal بـا اپیمرایزیشن (UDPGlc) Uridine Di Phosphate Gluctose ساخته می‌شود).



شکل ۱-۳۳، بیوسنتیز اسفینگومیالین و گلکتوسیل سیرامایـد

سولفوگلکتوسـیل سـرامایـد و دیگـر سـولفولیپیدها مثـل سـولفو (گلکتـوز) گلیـسرولیپیدها و سولفات‌های سـتیروئیدی از تعـاملات زیـادی کـه بـین گلکتوسـیل سـرامایـد و 3’-Phospho (PAPS) Adenosine 5’ Phospho Sulfate سولفات فعال) انجام می‌گردد، تولید می‌شـوند. گانگلیوسایدها، از سرامایـدها سنتیز می‌شوند که از طریـق افـزوده شـدن قنـدهای فعـال (ماننـد UDPGlc و UDPGal) و یـک سیالیک اسید در چند مرحله صورت می‌گیرد.



شکل ۱ – ۳۴، بیوسنتیز گانگلیوسایدها

جنبه کلینیکی

کمبود (surfactant) سورفاکتانت ریه موجب ایجاد سندروم زجرت تنفسی یا Respiratory distress syndrome می‌شود. سورفاکتانت ریه عمدتاً از لیپید و مقداری پروتین و کاربوهایدریت تشکیل شده است که از متلاشی شدن و از بین رفتن اسناخ ریوی جلوگیری می‌کند. فوسفولیپید، دای‌پالمتوئیل کولین، کشش سطحی را در حد فاصل هوا – مایع کاهش داده و در نتیجه به طور عمده از فعالیت تنفسی می‌کاهد، اما لیپید دیگر سورفاکتانت و ترکیبات پروتینی نیز نقش مهمی در عملکرد سورفاکتانت دارند. کمبود سورفاکتانت در ریه بسیاری از نوزادان نارس موجب سندروم زجرت تنفسی نوزادان یا Infant respiratory distress syndrome (IRDS) می‌شود. تجویز سورفاکتانت طبیعی یا مصنوعی از نظر تداوی مفید است.

برخی امراض با موجودیت مقادیر غیرطبیعی از فوسفولیپیدها و اسفینگولیپیدها در انساج (اغلب در سیستم عصبی) مشخص می‌شوند. این امراض را به دو گروپ می‌توان تقسیم کرد:

۱- امراض demyelinating ۲- اسفینگولیپیدوزس

در مولتیپل اسکلروزس که یک مرض demyelinating است، هم فوسفولیپیدها (مخصوصاً ایتانول امین پلاسمالوجن) و هم اسفینگولیپیدهای از بین می‌روند و سطح فوسفولیپیدها در مایع مغزی و نخاعی بالا می‌رود.

اسفینگولیپیدوزس (امراض ذخیروی لیپیدی) گروپ از امراض ارثی هستند که به دلیل نقص جینتکی در کتابولیزم لیپیدهای حاوی اسفینگوزین ایجاد می‌شوند. این امراض بخشی از یک گروپ بزرگتر اختلالات لایزوزومی هستند و چند خاصیت ثابت دارند. ۱- لیپیدهای پیچیده که حاوی سراماید هستند در حجرات مخصوصاً در نورون‌ها، تجمع می‌یابند و باعث Neurodegeneration و کوتاه شدن طول عمر می گردند. ۲- سرعت سنتیز لیپیدهای ذخیره شده، طبیعی است. ۳- نقص انزایمی که باعث این امراض می‌گردد، در مسیر تخریب لایزوزومی اسفینگولیپیدها قرار دارد. ۴- میزان کاهش فعالیت انزایم ناقص در تمام انساج یکسان است. برای بسیاری از این امراض تداوی موثر وجود ندارد، اخیراً روش‌های امیدوارکننده که شامل تداوی محروم‌سازی سبستریت (ارجاع سبستریت)، برای نهی سنتیز اسفینگولیپیدها، و تداوی کیمیاوی شاپرون (Chaperone) می‌باشد. حاصل شده است. جین تراپی برای اختلالات لایزوزومی نیز در حال حاضر تحت تحقیقات است. نمونه‌های بسیار مهم از امراض ذخیره لیپید در ذیل نشان داده شده است:

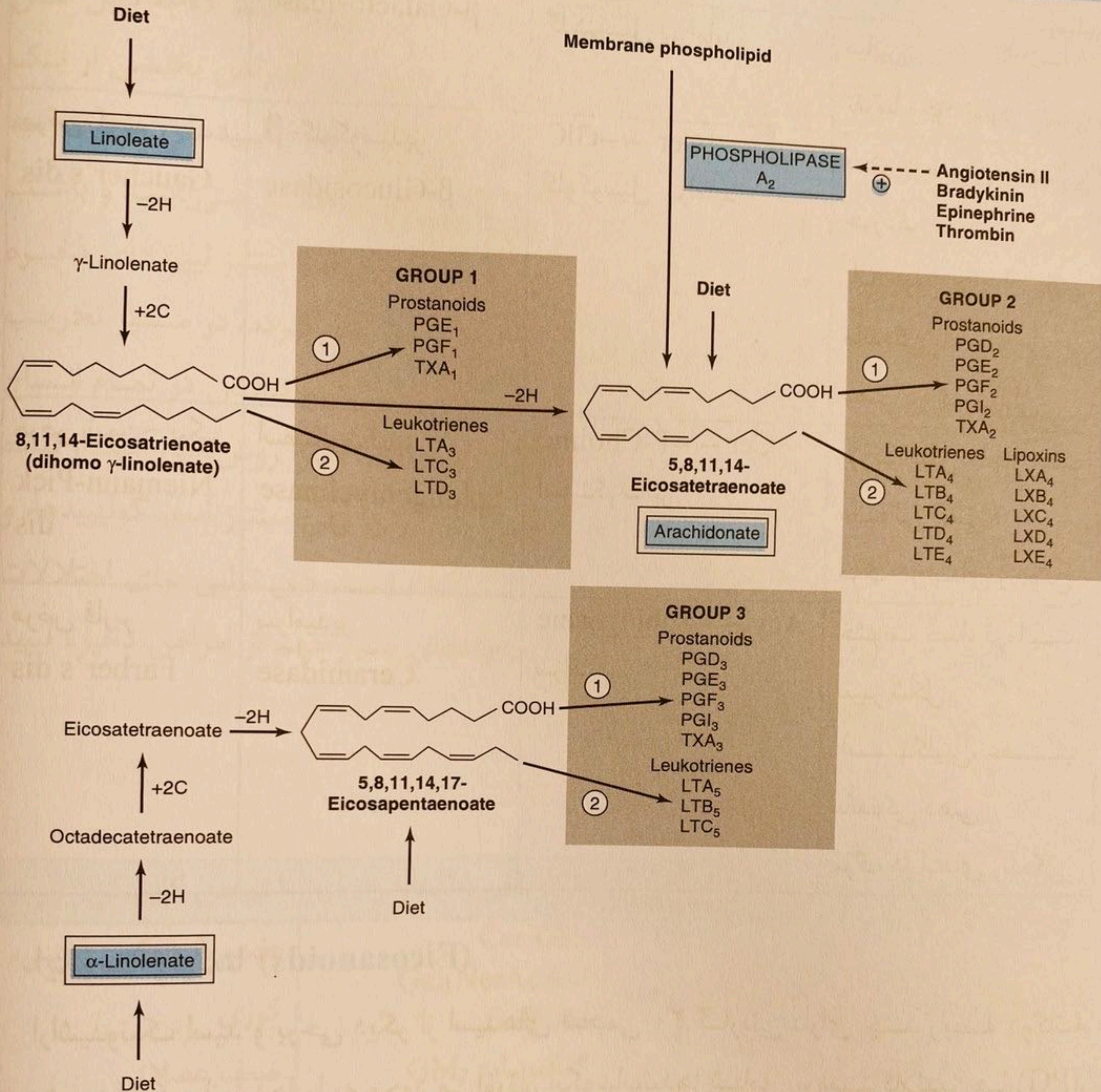
جدول ۱-۱، نمونه‌هایی از اسفینگولیپیدوزها

مرض	فقدان انزایم	لیپید ذخیره شده	اعراض کلینیکی
مرض تی ساکس Tay-Sachs dis	هگزوس امینديز A hexosaminidase A	Cer-Glc-Gal(NerAc)-/--GalNAc گانگیوساید GM_2	عقب مانده‌گی ذهنی، کوری ضعف عضلاتی
مرض فابری Fabry's dis	α- گلکتوسیدیز α-Galactosidase	Cer-Glc-Gal--/--Gal گلوبوتریاسیل سرامايد	اعراض جلدی نارسائی کلیه (در مردها)
لکودیستروفی متاکرمایتک	اریل سولفاتیز A	Cer-Gal--/--OSO3 ۳- سولفوگلکتوسیل سرامايد	عقب مانده‌گی ذهنی و اختلالات روانی در بالغین، برطرف نمودن میالین
مرض کرابه	β-گلکتوسیدیز	Cer --/--Gal	عقب‌مانده‌گی ذهنی،

Krabbe's dis	β-Galactosidase	گلکتوسیل سرامايد	میالین تقریباً وجود ندارد
مرض گوشر Gaucher's dis	β-گلوکوسیدیز β-Glucosidase	Cer --/--GlC گلوکوسیل سرامايد	بزرگ شدن طحال، خوردگی استخوان هایدراز، عقب مانده‌گی ذهنی در شیرخواران
مرض نیمن- پیک Niemann-Pick dis	اسفینگومیالینیز Sphingomyelinase	Cer --/--P-Choline اسفینگومیالین	بزرگ شدن طحال،عقب مانده‌گی ذهنی مرگ در ابتدای زنده‌گی
مرض فاربر Farber's dis	سرامیدیز Ceramidase	Acyl--/--Sphingosine سرامايد	خشونت صدا، درماتیت، تغییر شکل اسکلیتی، عقب مانده‌گی ذهنی مرگ در ابتدای زنده‌گی

ایکوسانوئیدها (Eicosanoids)

اراشیدونیک اسید و برخی دیگر از اسیدهای شحمی ۲۰ کاربنی دارای چند رابطه دوگانه غیرمشبوع، ایکوسانوئیدها را به وجود می‌آورند. ایکوسانوئیدها شامل پروستاگلاندین‌ها (PG)، ترومبوکسان‌ها (TX)، لیوکوترائین‌ها (LT) و لیپوکسین‌ها (LX) هستند که از نظر فزیولوژیکی و فارمکولوژیکی ترکیبات فعالی می‌باشند (به فصل لیپیدها در سمستر اول مراجعه شود).



شکل ۱-۳۵، سه گروپ از ایکوسانوئیدها و منشأ بیوسنتیز آنها (PG پروستاگلاندین، PGI پروستاسایکلین، TX ترومبوکسان، LT لیوکوترائین، LX لیپوکسین، ۱. مسیر لیپواوکسیجنیز، ۲. مسیر لیپواوکسیجنیز)

این ترکیبات از نظر فزیولوژیکی مانند هورمون‌های موضعی می‌باشند که از طریق آخذه‌های متصل به G- پروتین عمل می‌کنند و اثرات بیوشیمیک را بجا می‌گذارند.

سه گروپ از ایکوسانوئیدها وجود دارد که از اسیدهای ایکوسانوئیک ۲۰ کاربنی سنتیز می‌شوند. این اسیدهای ایکوسانوئیک و اسیدهای شحمی ضروری لینولینیت و α- لینولینیت ویا

بطور مستقیم از اراکیدونیک اسید و ایکوساپنتانوئیت رژیم غذائی به دست می‌آیند. اراکیدونیک اسید که ممکن است از رژیم غذائی به دست آید، اما معمولاً با عمل انزایم فوسفولایپز A_2 از موقعیت ۲ فوسفولیپیدهای غشای پلازمائی حاصل می‌شود، سبستریت سنتیز TX_2، PG_2 مجموعه (پروستانوئیدها) در مسیر سایکلواوکسیجنیز یا سبستریت مجموعه LT_4 و LX_4 در مسیر لیپواوکسیجنیز است، این دو مسیر برای سبستریت یعنی اراکیدونیک اسید باهم رقابت می‌کنند.

مسیر سایکلواوکسیجنیز

سنتیز پروستانوئید با مصرف دو مالیکول O_2 همراه است که توسط انزایم سایکلواوکسیجنیز (COX) کتالایز می‌شود. این انزایم (که پروستاگلاندین H سنتیز نیز نامیده می‌شود) واجد دو فعالیت انزایمی سایکلواوکسیجنیزی و پراکسیدایزی است. COX به صورت دو ایزوانزایم COX_1 و COX_2 وجود دارد. محصول که یک اندوپراکساید(PGH) است، به پروستاگلاندین‌های D و E و نیز به ترومبوکسان (TXA_2) و پروستاسایکلین (PGI_2) تبدیل می‌شود. هر تیپ حجروی تنها یک نوع از پروستانوئید را تولید می‌کند.

اسپرین که یک دوای ضد التهابی غیر استیروئیدی (NSAID) است، COX_1 و COX_2 را نهی می‌کند. سایر NSAID ها شامل اندومیتاسین و ایبوپروفین هستند که از طریق رقابت با اراکیدونیک اسید، سایکلواوکسیجنیز را نهی می‌کنند. از آنجایی که نهی COX1 ناشی از مصرف NSAID ها با تحریک معده همراه است، لذا دواهای جدید به گونه‌ای طراحی شده اند که به طور انتخابی COX_2 را نهی می‌نمایند. کورتیکواستیروئیدهای ضد التهابی موجب نهی کامل COX_2 (و نه COX_1) می‌شوند.

اسیدهای شحمی ضروری، تمامی اثرات فزیولوژیک خود را از طریق سنتیز پروستاگلاندین عملی نمی‌کنند. نقش اسیدهای شحمی ضروری در تشکیل غشأ، ارتباطی با تولید پروستاگلاندین ندارد. پروستاگلاندین‌ها علایم ناشی ازکمبود اسیدهای شحمی ضروری را برطرف نمی‌کنند و نهی سنتیز پروستاگلاندین‌ها، موجب کمبود یک اسید شحمی ضروری نمی‌شود.

مسیر لیپواوکسیجنیز

لیوکوترائین‌ها خانواده‌ای از ترای‌ان‌های مزدوج هستند که از ایکوسانوئیک اسیدهای در جواب به محرک‌های ایمونولوژیک و غیر ایمونولوژیک در مسیر لیپواوکسیجنیز در لکوسایدها، حجرات ماستوسیتوما، پلاکت‌ها و ماکروفاژها تولید می‌شوند. سه لیپواوکسیجنیز (دای اوکسیجنیز) مختلف، اکسیجن را در موقعیت‌های ۵، ۱۲ و ۱۵ اراکیدونیک اسید وارد می کنند و هایدروپراوکسایدها را به وجود می‌آورند. فقط انزایم ۵- لیپواوکسیجنیز، لیوکوترائین‌ها را تولید می‌نماید.

لیپوکسین‌ها خانواده از تتراان‌های مزدوج هستند که در لکوسایدها تولید می‌شوند. این ترکیبات به وسیله مجموعه‌ای از لیپواوکسیجنیز (که تعداد شان بیشتر از یک است) ساخته می‌شوند.

جنبه‌های کلینیکی

علایم فقدان اسیدهای شحمی ضروری در انسان‌ها عبارتند از ضایعات جلدی و اختلال انتقال لیپیدها ست. در افراد کاهل که از رژیم غذائی معمولی استفاده می کنند هیچ علامتی از فقدان اسیدهای شحمی ضروری گزارش نشده است. لیکن شیرخواران که با شیر خشک کم چرب تغذیه می‌شوند و مریضان که برای مدت طولانی منحصراً بصورت داخل وریدی تغذیه شده اند و اسیدهای شحمی ضروری اندکی دریافت کرده اند، دچار علایم فقدان این مواد می‌شوند. این وضعیت با مصرف روزانه اسیدهای شحمی ضروری به اندازه (۱ - ۲٪) کیلوکالوری مورد نیاز، قابل جلوگیری است.

پروستانوئیدها موادی هستند که از نظر بیولوژیکی بسیار فعال می‌باشند. ترومبوکسان‌ها در صفیحات دمویه سنتیز و در هنگام آزاد شدن موجب انقباض اوعیه و تجمع صفیحات دمویه می‌شوند. سنتیز این ترکیبات به وسیله مقدار پائین اسپرین به طور اختصاصی نهی می‌شود. پروستاسایکلین‌ها (PGI_2) توسط جدار اوعیه تولید می‌شوند و نهی کننده‌های قوی تجمع صفیحات دمویه می‌باشند. بنابرین ترومبوکسان‌ها و پروستاسایکلین‌ها انتاگونیست یکدیگر هستند. PG_3 و TX_3 که از ایکوساپنتانوئیک اسید (EPA) حاصل می‌شوند، آزاد شدن

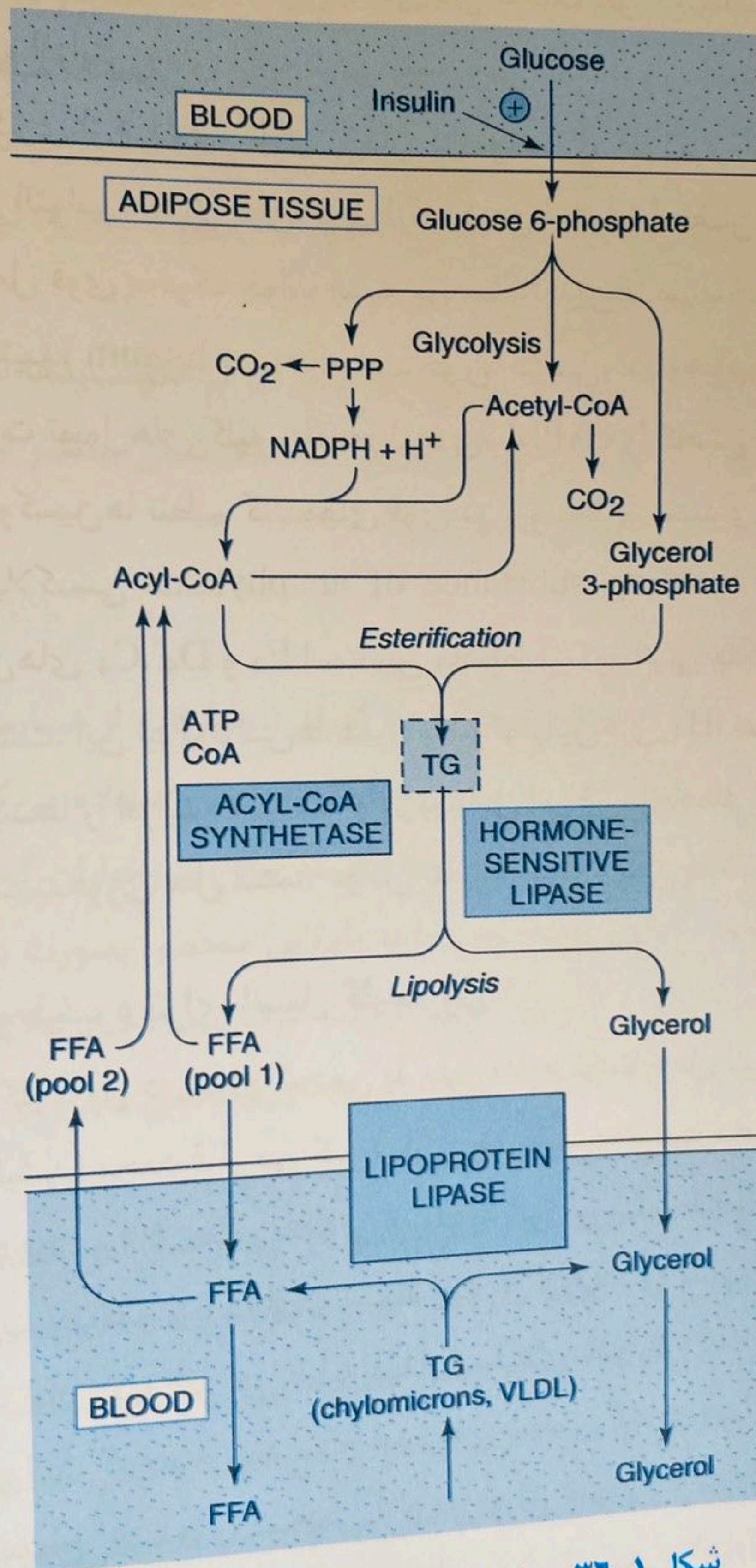
ارشیدونیک اسید از فوسفولیپیدها و تولید PG_2 و TX2 را نهی می‌کنند. PGI_3 به عنوان عامل ضد تجمع صفیحات دمویه، قدرت معادل PGI_2 دارد، اما TXA3 با قدرت کمتر از TXA_2 موجب تجمع صفیحات دمویه می‌شود. بنابرین تعادل بین فعالیت این ترکیبات به سمت کاهش تجمع صفیحات دمویه و افزایش زمان لخته شدن تغییر می‌کند. موارد استفاده تداوی این ترکیبات عبارتنداز جلوگیری از بارداری، القای زایمان در موعد آن، جلوگیری از بروز یا ترمیم زخم‌های معده، کنترول التهاب و فشار خون، و برطرف کردن استما و احتقان انف. علاوه بر این‌ها، PGD_2 یک عامل قوی محرک خواب است. پروستاگلاندین‌ها سبب افزایش cAPM در صفیحات دمویه، تایروئید، corpus luteum، استخوان جنینی، ادینوهایپوفیس و شش‌ها می‌شوند، ولی در حجرات توبول‌های کلیه و انساج لیپیدی، cAPM را کاهش می‌دهند.

لیوکوترائین‌ها و لیپوکسین‌ها تنظیم کننده‌های قوی در پروسه‌های بسیاری از امراض هستند. ماده بطی‌التاثیر انافیلاکسی slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) مخلوطی از لیوکوترائین‌های C_4، D_4 و E_4 است این مخلوط لیوکوترائینی یک منقبض‌کننده قوی عضلات قصبی است. این لیوکوترائین‌ها همراه با لیوکوترائین‌های B_4، نفوذ پذیری اوعیه و جذب و فعالیت لکوسایت‌ها را افزایش می‌دهند و در بسیاری امراض، از جمله امراض التهابی یا تعاملات افزایش حساسیت فوری مثل استما، عوامل تنظیم کننده مهمی به شمار می‌روند.

انساج شحمی و ذخیره ترای اسیل گلیسرول

ذخایر ترای اسیل گلیسرول در انساج شحمی به طور مداوم تحت عمل لیپولیز (هایدرولیز) و استری شدن (استریفکیشن) مجدد قرار می گیرند. این دو عملیه، مسیرهای کاملاً متفاوت هستند که مواد تعامل‌دهنده و انزایم‌های متفاوتی دارند. به این ترتیب عملیه‌های استری شدن و لیپولیز می‌توانند بصورت جداگانه و با دخالت تعداد زیادی از عوامل تغذیه‌ای، میتابولیک و هورمونی تنظیم شوند. تعادل بین این دو عملیه مقدار اسیدهای شحمی آزاد موجود در انساج شحمی را مشخص می کند، که بنوبه خود سطح اسیدهای شحمی آزاد در دوران خون را معین می‌نماید. از آنجا که سطح اسیدهای شحمی آزاد در دوران خون اثرات بسیار عمیقی بر میتابولیزم سایر انساج – مخصوصاً کبد و عضلات دارد، عوامل که در انساج شحمی عمل

می‌کنند و میزان خروج اسیدهای شحمی آزاد را تنظیم می‌کنند، اثر خود را در حدی بیشتر از این انساج به‌جای می‌گذارند.



شکل ۱-۳۶، میتابولیزم ترای اسیل گلیسرول در انساج شحمی

تنظیم تعاملات لیپولیز و استری شدن

میزان تولید گلیسرول ۳- فاسفیت، تعاملات استری شدن را تنظیم می‌کند و انزایم لایپز حساس به هورمون (Hormone-Sensitive Lipase) لیپولیز را کنترول می‌کند.

ترای اسیل گلیسرول از اسایل کو A و گلیسرول ۳- فاسفیت ساخته می‌شود. به دلیل آن که انزایم گلیسرول کاینز در انساج شحمی تولید نمی‌شود، گلیسرول نمی‌تواند برای تولید گلیسرول ۳- فاسفیت مورد استفاده قرار گیرد و بنابرین باید آن را از گلوکوز (از طریق گلایکالسیس) تهیه کرد.

ترای اسیل گلیسرول به وسیله یک لایپز حساس به هورمون‌هایدرولیز می‌شود و اسیدها شحمی آزاد و گلیسرول تولید می‌کند. این لایپز با لیپوپروتین لایپز، هایدرولیز ترای اسیل گلیسرول موجود در لیپوپروتین را قبل از برداشت آن به داخل انساج خارج کبدی کتالایز می‌کند، متفاوت است. هورمون‌های Adreno Cortico- Tropic Hormone (ACTH)، (TSH) Thyroid-Stimulating Hormone، گلوکاگون و اپی‌نفرین لایپز فوق را فعال ساخته و در جهت مخالف انسولین، پروستاگلاندین E1 و نیکوتینیک اسیدآن را نهی می‌کنند. گلیسرول در انساج شحمی مصرف نشده، وارد خون می‌شود و توسط انساج چون کبد و کلیه که دارای گلیسرول کاینز فعال هستند، منتقل شده به مصرف می‌رسد. اسیدهای شحمی آزاد حاصل از لیپولیز می‌توانند در انساج شحمی به وسیله اسایل کو A سنتیز مجدداً به اسایل کو A تبدیل شوند و پس از استری شدن با گلیسرول ۳- فاسفیت، دوباره ترای اسایل گلیسرول بسازند. بنابرین، یک سیکل مداوم از لیپولیز و استری شدن مجدد در این انساج وجود دارد، اما اگر سرعت استری شدن مجدد برای هماهنگ شدن با سرعت لیپولیز کافی نباشد، اسیدهای شحمی آزاد تجمع می یابند و به داخل پلازما منتشر می‌شوند، در آنجا به البومین متصل می‌شوند و موجب افزایش غلظت اسیدهای شحمی آزاد در پلازما می‌شوند که خود مهمترین منبع انرژی برای بسیاری انساج است.

در انساج شحمی اسیدها شحمی آزاد در دو منبع متفاوت ذخیره می‌شوند، به نظر می‌آید که اسیدهای شحمی آزادی که از لیپولیز ترای اسیل گلیسرول در داخل انساج شحمی تشکیل

می‌گردند (Pool 1) همان منبعی می‌باشد که هم اسیدهای شحمی لازم برای دوباره استری شدن را تأمین می‌نماید و هم مقداری از آن را به خارج انساج یعنی پلازما آزاد می‌سازد.

در حالیکه اسیدهای شحمی که از پلازما و در اثر عمل کرد انزایم لیپوپروتین لایپز بالای ترای اسیل گلیسرول کایلومیکرون‌ها و VLDL ها آزاد، جذب انساج شحمی می‌گردند ابتدا در یک منبع کوچک‌تر (Pool 2) که در آن تغییر و تبادلات خیلی سریع انجام می‌گیرد جمع‌آوری شده و تنها پس از استری شدن و لیپولیز در خود انساج به داخل منبع اول راه می‌یابند.

تأثیر میتابولیزم گلوکوز در آزاد شدن اسیدهای شحمی

هنگام که مصرف گلوکوز به وسیله انساج شحمی افزایش پیدا می‌کند، جریان خروجی اسیدهای شحمی آزاد کم می‌شود. باوجود این که آزاد شدن گلیسرول همچنان ادامه پیدا می‌کند و این نشان می‌دهد که اثر گلوکوز با واسطه کاهش سرعت لیپولیز عملی نمی‌شود. این اثر ناشی از تولید گلیسرول ۳- فاسفیت است که استری شدن اسیدهای شحمی آزاد را افزایش می‌دهد. گلوکوز می‌تواند مسیرهای متعددی را در انساح شحمی طی کند، از جمله اکسیدیشن به کاربن دای اکساید از طریق سیکل ستریک اسید، اوکسیدیشن در مسیر پنتوز فاسفیت، تبدیل شدن به اسیدهای شحمی با زنجیر طویل، و تشکیل اسایل گلیسرول از طریق گلیسرول ۳- فاسفیت.

هنگام که مصرف گلوکوز بالا باشد، مقدار بیشتر گلوکوز جذب شده به کاربن دای اکساید اوکسیدایز شده و به اسیدهای شحمی تبدیل می‌شود. با وجود این وقتی که مقدار کلی مصرف گلوکوز کاهش پیدا می‌کند، نسبت بیشتری از گلوکوز به سمت تشکیل گلیسرول ۳- فاسفیت و استری شدن اسایل کو A هدایت می‌شود و این کمک می‌کند که خروج اسیدهای شحمی آزاد به حد اقل برسد.

نقش هورمون‌ها در میتابولیزم شحم

۱-استری شدن

لیپولیز انساج شحمی توسط انسولین نهی می‌شود. میزان آزاد شدن اسیدهای شحمی از

انساج شحمی تحت تأثیر بسیاری از هورمون‌هایی است که بر میزان استری شدن یا میزان لیپولیز موثر اند. انسولین آزاد شدن اسیدهای شحمی آزاد را از انساج شحمی نهی می‌کند و در نتیجه اسیدهای شحمی آزاد در جریان پلازما کاهش می‌یابند. انسولین لیپوجیس و سنتیز اسایل گلیسرول را تقویت می‌کند و اوکسیدیشن گلوکوز را به CO_2 در مسیر پنتوز فاسفیت افزایش می‌دهد این اثرات همه به وجود گلوکوز وابسته اند و تا حدود زیادی بر اساس توانایی انسولین در تشدید برداشت گلوکوز به وسیله حجرات انساج شحمی از طریق ناقل که در دستگاه گلجی حجره قرار دارد قابل توجیه اند. علاوه بر اینها، انسولین فعالیت پایرووویت دی‌هایدروجنیز، استایل کو A کاربوکسیلیز و گلیسرول فاسفیت اسایل ترانسفریز را افزایش می‌دهد و به این ترتیب تأثیر افزایش براداشت گلوکوز بر تقویت سنتیز اسیدهای شحمی و اسایل گلیسرول را تشدید می‌کند. این سه انزایم به شیوه‌ای هماهنگ و از طریق میکانیزم‌های فوسفوریلیشن – دی‌فوسفوریلیشن تنظیم می‌شوند.

عمل اصلی انسولین در انساج شحمی، نهی فعالیت لایپز حساس به هورمون است. این امر موجب کاهش آزاد شدن اسیدهای شحمی آزاد و گلیسرول می‌شود. انساج شحمی بسیار بیشتر از انساج دیگر به انسولین حساس است که این امر انساج شحمی را به عنوان محل اصلی اثر انسولین در داخل بدن مشخص می‌کند.

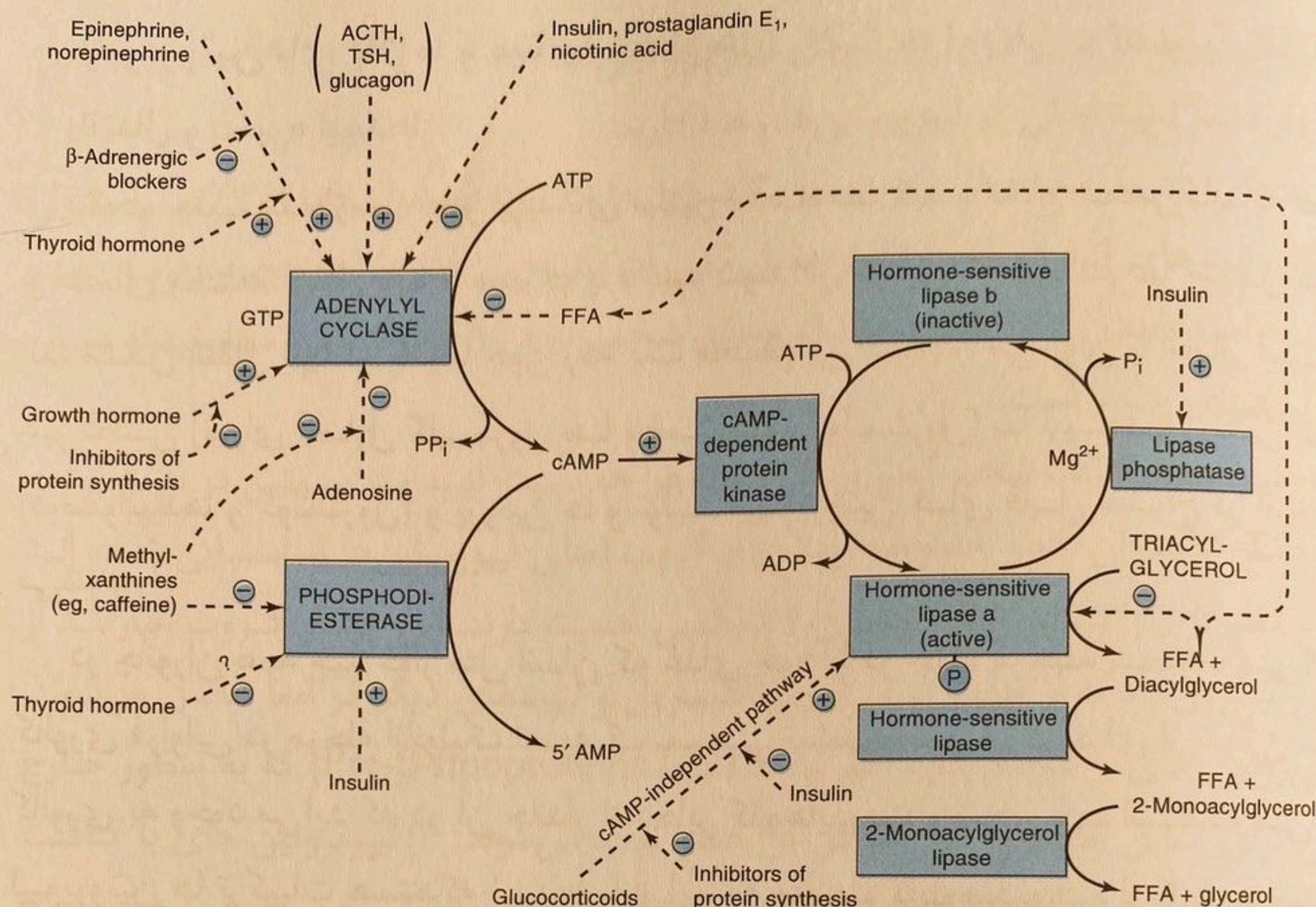
۲-لیپولیز

هورمون‌های دیگری آزاد سازی اسیدهای شحمی آزاد را از انساج شحمی افزایش می‌دهند و با سرعت بخشیدن میزان لیپولیز در ذخایر ترای اسایل گلیسرول، غلظت اسیدهای شحمی آزاد پلازما را بالا می برند (به شکل ۱-۳۵ مراجعه شود). این هورمون‌ها عبارتند از اپی نفرین، نور اپی نفرین، گلوکاگون، هورمون ادرنوکورتیکوتروپ (ACTH)، هورمون‌های محرک ملانوسیت α و β، Melanocyte Stimulating Hormone (MSH)، هورمون محرک تایراید (TSH)، هورمون رشد Growth Hormone (GH) و وازوپرسین. بسیاری از این هورمونها لایپز حساس به هورمون را فعال می‌کنند. اکثر این تعاملات لیپولیتیک برای اینکه مطلوب‌ترین اثر را ایجاد کنند به هورمون‌های تایراید و گلوکوکورتیکوئیدها نیاز دارند. این هورمون‌ها بصورت

هورمون‌های که لیپولیز را به سرعت افزایش می‌دهند – از طریق تحریک فعالیت ادنیلات سیکلاس، که ATP را به Cyclic-AMP (cAMP) تبدیل می‌کند عمل می‌نماید. این میکانیزم مشابه میکانیزم است که سبب تحریک هورمون گلایکوجنولیس می‌شود (به میتابولیزم کاربوهایدریت‌های به جلد اول مراجعه شود). cAMP، با تحریک پروتین کاینز وابسته به cAMP، لایپز حساس به هورمون را فعال می‌کند. بنابرین عملیه‌های که موجب تخریب یا حفظ cAMP می‌شوند، بر تعاملات لیپولیز اثر می گذارند. cAMP توسط انزایم سیکلیک ۳َ، ۵َ- نوکلیوتاید فوسفودای استرایز تخریب شده و به AMP-۵َ تبدیل می‌شود. این انزایم به وسیله میتایل زانتین‌هایی مثل کافئین و تیوفیلین نهی می‌شود. انسولین انتاگونیست هورمون‌های لیپولیتیک است. به نظر می رسد که لیپولیز به تغییرات غلظت انسولین بسیار حساس تر از مصرف گلوکوز و استری شدن باشد. اثرات لیپولیتیک انسولین، نیکوتینیک اسید و پروستاگلاندین E1، از طریق نهی سنتیز cAMP به وسیله نهی ادنیلیل سیکلاس انجام می‌شود. این عمل با استفاده از یک پروتین Gi انجام می‌گردد. انسولین همچنین فوسفودای استریز و لایپز فاسفتیز را تحریک می‌کند که لایپز حساس به هورمون را غیر فعال می‌کند. اثر هورمون رشد در تحریک لیپولیز به سنتیز پروتین های بستگی دارد که در تشکیل cAMP دخیل اند. گلوکوکورتیکوئیدها از طریق سنتیز پروتین های جدید لایپز به وسیله یک مسیر مستقل از cAMP، لیپولیز را افزایش می‌دهند، که انسولین می‌تواند آنرا نهی کند. تسهیل‌کننده و اجازه‌دهنده همراه با سایر عوامل داخلی لیپولیتیک عمل می کنند.

سیستم عصبی سمپاتیک از طریق آزاد کردن نور اپی نفرین در انساج شحمی، نقش اساسی در آزاد شدن اسیدهای شحمی آزاد دارد.

بنابرین افزایش لیپولیز ناشی از بسیاری از فکتور های شرح داده شده درفوق را می توان با قطع عصب انساج شحمی یا بلاک کردن عقده عصبی (گانگلیون) کاهش داده و یا به طور کامل متوقف کرد.



شکل ۱ – ۳۷، کنترول انساج شحمی در لیپولیز

لیپوجنیسس در انساج شحمی

در انسان انساج شحمی نقش مهمی در تعاملات لیپوجنیسس به عهده ندارد. تجربه نشان می‌دهد که در صورت به کاربردن گلوکوز و یا پایرووویت، مقدار قابل توجهی زنجیر طویل اسیدهای شحمی تولید نمی‌گردد. انزایم (ATP- ستریت لایز) نیز که یک انزایم کلیدی در تعاملات لیپوجنیسس شمرده می‌شود در انساج شحمی وجود ندارد. فعالیت این انزایم حتی در کبد انسان نیز بسیار کم است. در واقع به دلیل همین گونه محدودیت ها در توانایی تبدیل کابوهایدریت ها به شحم است که انسان می‌تواند دچار یک نوع سندروم زیاد شدن کاربوهایدریت ها در بدن گردد.

با در نظر گرفتن اختلالات میتابولیک شدید موجود در دیابت شکری (که تا حدود زیادی ناشی از افزایش آزاد شدن اسیدهای شحمی آزاد از ذخایر آنها است) و این حقیقت که انسولین تا حدود زیادی سبب اصلاح این اختلالات می‌شود، می توان نتیجه گرفت که انسولین نقش بسیار برجسته ای در تنظیم میتابولیزم انساج شحمی بازی می کند.

لیپوپروتین‌های پلازما و میتابولیزم آن‌ها

انتقال و ذخیره لیپیدها

شحم جذب شده از غذا ها و لیپیدهای سنتیز شده توسط کبد و انساج شحمی باید به انساج و اعضای مختلف انتقال یابد تا مصرف یا ذخیره شوند. از آنجایی که لیپیدها غیر منحل در آب اند، مشکل انتقال آنها در پلازما خون (که یک محیط آبی است) را می توان با اتصال لیپیدهای غیر قطبی (ترای اسایل گلیسرول ها و استرهای کولستریل) با لیپیدهای امفی پتیک (فوسفولیپیدها و کولسترول) و پروتین ها و تولید لیپوپروتین های قابل امتزاج در آب، حل می‌شود.

در جانوران همه چیز خوار مثل انسان که غذای خود را در چند مرحله مصرف می‌کنند، کالوری فراوانی در مرحله انابولیک تغذیه کسب می نمایند، سپس دوره ای از توازن منفی کالوری به وجود می‌آید که در آن جاندار از ذخایر کابوهایدریت و شحم خود استفاده می‌کند. لیپوپروتین ها ترکیبات هستندکه لیپیدها را از امعأ به صورت کایلومیکرون و از کبد به صورت لیپوپروتین با کثافت بسیار کم Very Low Density Lipoproteins (VLDL) به اکثر انساج (جهت اوکسیدیشن) و انساج شحمی (به منظور ذخیره شدن) منتقل می‌کنند. لیپیدها از انساج شحمی به شکل اسیدشحمی آزاد Free Fatty Acids (FFA) رها و به البومین سیروم متصل می‌شوند.

اختلال در میتابولیزم لیپوپروتین ها منجر به هایپو یا هایپر لیپوپروتینمی‌های مختلف می‌شود. شایع ترین نوع این اختلالات، دیابت شکری است که در آن فقدان انسولین سبب افزایش آزاد شدن اسیدهای شحمی آزاد و کاهش مصرف کایلومیکرون ها و VLDL می‌شود، لذا هایپر ترای گلیسرولمی بروز می‌کند. بسیاری از اختلالات پتالوژیک دیگر نیز موجب اختلال در انتقال لیپیدها می‌شوند که اکثر آنها اساساً ناشی از اختلالات ارثی هستند و برخی از این اختلالات منجر به هایپر کولسترولمی و اترواسکلروسیس زودرس می‌شوند. چاقی به خصوص در ناحیه شکم، فکتور خطر برای افزایش مرگ و میر، فشار خون، دیابت نوع ۲، هایپر لیپیدمی، هایپر گلیسمی و اختلالات مختلف در غده اندوکرین محسوب می‌شود.

انتقال لیپیدها در پلازما به شکل لیپوپروتین‌ها

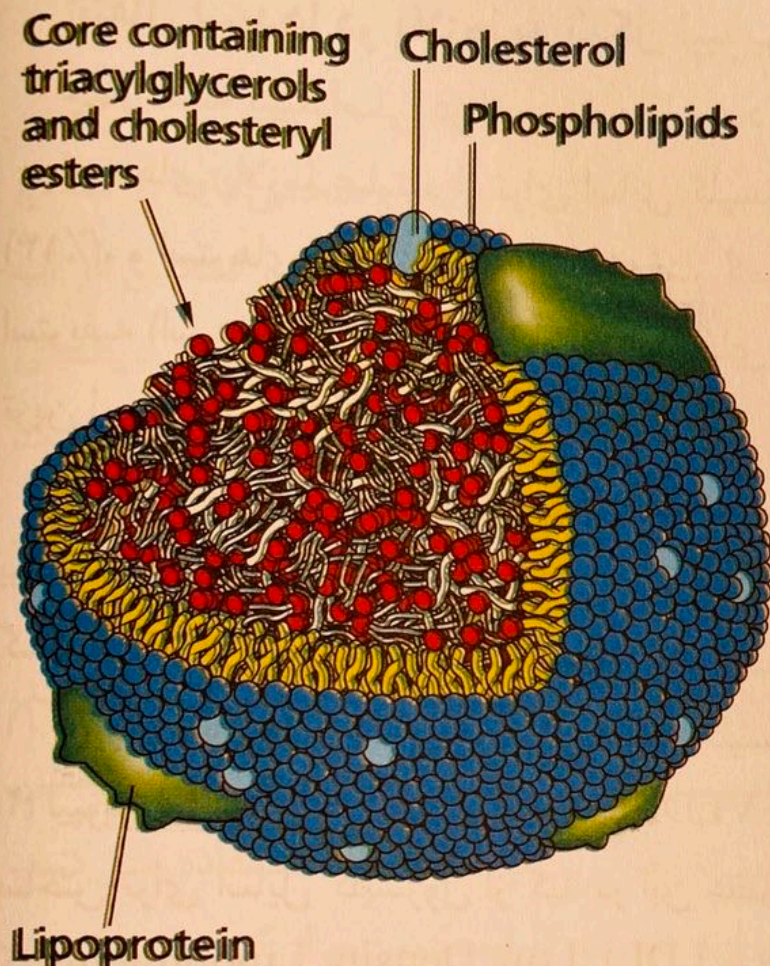
چهار دسته لیپید اصلی در لیپوپروتین‌ها وجود دارند.

لیپیدهای پلازما عبارتند از ترای اسایل گلیسرول‌ها (۱۶٪)، فوسفولیپیدها (۳۰٪)، کولسترول (۱۴٪)، و استرهای کولستریل (۳۶٪) و مقدار کمی اسیدشحمی آزاد دارای زنجیر طویل غیر استریفیه (اسیدشحمی آزاد) (۴٪) است. اسیدهای شحمی آزاد (FFA) از نظر میتابولیک فعال ترین لیپیدهای پلازما است.

به دلیل اینکه کثافت شحم کمتر از آب است هر چه نسبت لیپید به پروتین در لیپوپروتین بیشتر باشد کثافت آن کمتر خواهد بود. چهار گروپ اصلی لیپوپروتین‌ها شناسایی شده اند که از نظر فزیولوژیک و تشخیص کلینیکی اهمیت دارند. این چهار گروپ عبارتند از ۱) کایلومیکرون‌ها، که از جذب ترای اسایل گلیسرول و لیپیدهای دیگر در امعأ حاصل می‌شوند. ۲) لیپوپروتین های با کثافت بسیار کم (VLDL یا Pre-β-lipoproteins) که به منظور خارج ساختن ترای اسایل گلیسرول از کبد در این عضو تولید می‌شوند. ۳) لیپوپروتین های با کثافت کم Low Density Lipoproteins (LDL یا β-lipoproteins) که نشان‌دهنده مرحله نهایی کتابولیزم VLDL هستند و ۴) لیپوپروتین های با کثافت بالا High-Density Lipoproteins (HDL یا α-lipoproteins) که در انتقال کولسترول و میتابولیزم VLDL و کایلومیکرون دخالت دارند. بیشترین لیپید در کایلومیکرون و VLDL، ترای اسایل گلیسرول است در حالیکه کولسترول و فوسفولیپید به ترتیب، بیشترین لیپیدها در LDL و HDL می‌باشند. لیپوپروتین‌ها را می توان براساس خواص الکتروفوریزی از یکدیگر متمایز کرد و به انواع α، β و Pre-β-lipoproteins تقسیم نمود.

ساختمان لیپوپروتین‌ها

لیپوپروتین‌ها از یک هسته غیرقطبی و یک سطح یک لایه ای یا منفرد از لیپیدهای امفی‌پتیک تشکیل شده اند. هسته از لیپیدهای غیر قطبی عمدتاً از ترای اسایل گلیسرول و استر کولستریل ساخته شده است و اطراف آنرا یک لایه ای سطحی از فوسفولیپیدهای امفی پتیک و مالیکول های کولسترول فرا گرفته اند مالیکول‌های لایه سطحی طوری قرار گرفته اند که گروپ های قطبی آنها به سمت خارج و در جهت محیط آبی واقع شده است، همانند حالتی که



شکل ۱–۳۸، ساختار کلی لیپوپروتین پلازما

در غشای حجروی دیده می‌شود شکل (۱–۸ قسمت پروتینی یک لیپوپروتین به نام آپو لیپوپروتین یا آپوپروتین خوانده می‌شود و تقریباً ۷۰٪ در برخی از مالیکول‌های HDL و ۱٪ در کایلومیکرون شامل می‌باشد. برخی از آپولیپوپروتین‌ها یکپارچه و تفکیک‌ناپذیر هستند و نمی توان آنها را جدا کرد، ولی بقیه آنها آزاد اند و می‌توانند به سایر لیپوپروتین‌ها منتقل شوند.

انواع آپولیپوپروتین‌ها

در هر لیپوپروتین یک یا چند نوع آپو لیپوپروتین‌ها (پروتین یا پولی پپتید) وجود دارد. آپولیپوپروتین اصلی HDL (الفا- لیپوپروتین) با نام A مشخص می‌شود. آپولیپوپروتین اصلی LDL (بیتا- لیپوپروتین) آپو لیپوپروتین B (B-100) است که در VLDL نیز یافت می‌شود. کایلومیکرون دارای شکل کوتاه شده ای از آپوB (B-48) هستند که در امعای رقیقه ساخته می‌شود، درحالیکه B-100 در کبد سنتیز می‌گردد. B-100 یکی از طولانی ترین زنجیر پولی پپتیدی منفردی است که تاکنون شناخته شده است و دارای ۴۵۳۶ امینواسید و وزن مالیکولی ۵۵۰۰۰۰ دالتون می‌باشد. آپو-C I،C-II، و C-III، پولی پپتیدهای کوچک‌تر هستند (باوزن مالیکولی ۷۰۰۰ تا ۹۰۰۰ دالتون) که آزادانه بین چندین لیپوپروتین مختلف قابل انتقال هستند. آپوE در VLDL و HDL، کایلومیکرون و باقیمانده کایلومیکرون‌ها یافت می‌شود، در افراد سالم ۵ تا ۱۰٪ کل آپوپروتین‌های VLDL را تشکیل می‌دهد.

وظایف آپوپروتین‌ها

آپوپروتین‌ها وظایف کیمیاوی متعددی را به عهده دارند.

۱- بخشی از ساختمان‌های لیپوپروتین را می توانند تشکیل دهند، مثل آپوB.

۲- کوفکتور انزایم ها هستند، بطور مثال C-II برای لیپوپروتین لایپز، A-I برای لسیتین-کولسترول اسایل ترانسفیریز، و یا نهی‌کننده انزایم‌ها هستند، بطور مثال آپوA-II و آپو.C-III برای لیپوپروتین لایپز، آپوC-I برای پروتین ناقل استرکولستریل.

۳- نقش پیوند دهنده (Ligand) را برای اتصال با آخذه (Receptor) لیپوپروتین‌ها در سطح انساج عمل می‌کنند بطور مثال آپوB-100 و آپوE برای آخذه LDL، آپوE برای LDL وابسته به آخذه پروتین (LRP=Receptor-Related Protein)، که به آخذه باقیمانده (remnant) موسوم است و آپو A-I به آخذه HDL متصل می‌شود.

اهمیت و نقش بیولوژیکی لیپوپروتین‌ها

الف) کایلومیکرون (Chylomicron): طبق تعریف کایلومیکرون‌ها در مایع کایل (Chyle) وجود دارند. کایل تنها توسط سیستم لمفاوی امعا تولید می‌شود. کایلومیکرون‌ها مسوول انتقال تمام لیپیدهای رژیم غذایی به داخل دوران خون هستند.

انزایم لیپوپروتین لایپز (LPL)، ترای گلیسرید (TG) غذایی موجود در کایلومیکرون را به اسید شحمی آزاد و گلیسرول تبدیل می‌نماید. درجریان میتابولیزم کایلومیکرون در جریان خون آپو A را به HDL نقل داده و در مقابل آپوCII را دریافت می‌کند.

ب) VLDL: VLDL ناقل ترای گلیسرید از کبد به انساج محیطی (شحمی و عضلاتی) می‌باشند. در حین میتابولیزم آپو C وE را از HDL دریافت می‌کنند و کتبولیزم VLDL موجب تولید باقیمانده VLDL (که لیپوپروتین با کثافت متوسط IDL نیز نامیده می‌شود) و در ادامه LDL می‌شود.

ج) LDL: LDL ناقل کولسترول استریفیه شده به انساج کبدی و غیر کبدی است. حجرات توسط آخذه‌های آپوB-100، E و متعاقباً با آخذه‌های واسطه اندوسیتوزس، کولسترول استریفیه شده را دریافت می‌کنند.

بین میزان بروز اترواسکلروسیس و غلظت پلازمایی کولسترولLDL یک ارتباط مثبت وجود دارد. تجمع LDL در اندوتلیوم اوعیه اکلیلی قلب باعث ایجاد صفیحات دمویه کولسترول در این اوعیه شده که در نهایت می‌تواند موجب اتروسکلروسیس و سکته قلبی یا MI (Myocardial Infarction) شود، از این روLDL را فکتور خطر (Risk factor) نیز گویند.

د) **HDL:** HDL ناقل کولسترول از انساج محیطی به کبد می‌باشد، لذا HDL را ناقل معکوس کولسترول گویند HDL کولسترول را به کبد منتقل کرده و در مسیر سنتیز نمک صفراوی قرار می‌دهد تا در نهایت از طریق مدفوع دفع گردند. به علت اهمیت که HDL در حذف کولسترول استریقیه شده از حجرات دارد به آن فکتور ضد خطر (Anti- Risk factor) نیز گویند. در حالت طبیعی LDL و HDL در یک حالت متعادل نیاز حجرات را به کولسترول تأمین می‌نمایند.

میتابولیزم سریع اسیدهای شحمی آزاد

اسیدهای شحمی آزاد (FFA، اسیدهای شحمی استریفیه نشده، یا اسیدهای شحمی غیرقابل استریفیه) در پلازما وجود دارد و در نتیجه لیپولیز ترای اسایل گلیسرول در انساج شحمی و یا در نتیجه اثر لیپوپروتین لایپز بالای ترای اسایل گلیسرول های پلازما حین جذب توسط انساج تولید می‌شوند. این اسیدهای شحمی بصورت متصل با البومین، که یک حل کننده بسیار مؤثر است، یافت می‌شوند و غلظت آنها در پلازما بین ۰،۱ و ۰،۲ مایکروایکوولانت فی ملی‌لیتر (μeq/mL) متغییر است. سطح اسیدهای شحمی آزاد در شرایط سیری کامل پائین است و در هنگام گرسنگی و بی غذای تا ۰،۷ - ۰،۸ مایکرو ایکوولانت فی میلی لیتر افزایش می یابد. در دیابت شکری کنترول نشده، این سطح ممکن است به ۲ مایکروایکوولانت فی ملی‌لیتر برسد.

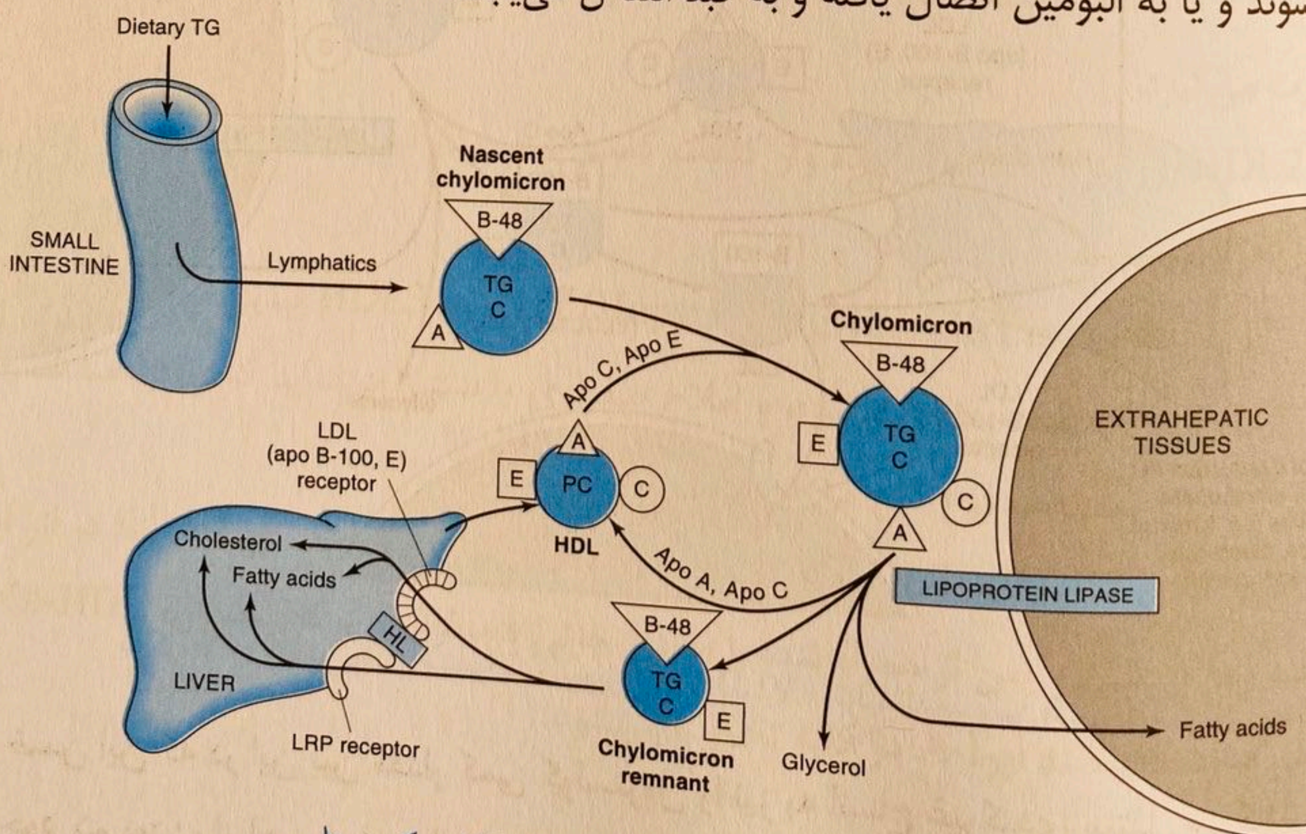
اسیدهای شحمی آزاد با سرعت بسیار زیادی از خون جذب شده و اوکسیدایز می گردند (در شرایط گرسنگی ۲۵-۵۰ ٪ نیاز انرژی بد ن را تأمین می‌کنند) و یا در انساج استریفیه شده و ترای اسایل گلیسرول را می‌سازند. در هنگام گرسنگی، لیپیدهای استریفیه موجود در جریان خون یا انساج نیز اوکسیدایز می‌گردند، مخصوصاً در قلب و عضلات اسکلیتی که ذخایر قابل

ملاحظه از لیپیدها درآنها یافت می‌شود. (به صفحات ۶ - ۲۳ مراجعه شود)

سرعت جذب و مصرف اسیدهای شحمی آزاد به وسیله انساج با غلظت آنها در پلازما ارتباط مستقیم دارد، و این غلظت نیز به وسیله سرعت لیپولیز در انساج شحمی معین می‌گردد. ۱،۴. پس از تجزیه مجموعه اسیدهای شحمی – البومین در سطح غشای پلازمایی، اسیدهای شحمی به یک پروتین ناقل اسیدشحمی غشایی متصل می‌شوند، این پروتین بصورت معاون ناقل غشاء همزمان با Na^+ عمل می‌کند.

میتابولیزم کایلومیکرون

کایلومیکرون‌ها لیپیدهای غذایی (ترای گلیسرید، کولسترول تام و فوسفولیپیدها) را از امعأ به سایر انساج بدن حمل می‌کنند. این لیپوپروتین، ترای گلیسریدها را عمدتاً به انساج شحمی و عضلاتی منتقل می‌کنند. در این مناطق انزایم لیپوپروتین لایپز (LPL) متصل به غشای اندوتلیوم عروق شعریه این انساج، ترای گلیسرید را هایدرولیز می‌کند. آپوCII کوفکتور این انزایم بوده و برای فعالیت آن ضروری است. اسیدهای شحمی آزاد شده به این انساج وارد می‌شوند و یا به البومین اتصال یافته و به کبد انتقا ل می‌یابند.



شکل ۱-۳۹، سرنوشت میتابولیک کایلومیکرون‌ها

از سوی دیگر از آنجایی که انساج شحمی فاقد گلیسرول کینیز است گلیسرول آزاد شده از هایدرولیز ترای گلیسریدها به انساج دارای انزایم گلیسرول کینیز (کبد و کلیه) منتقل می‌شود.

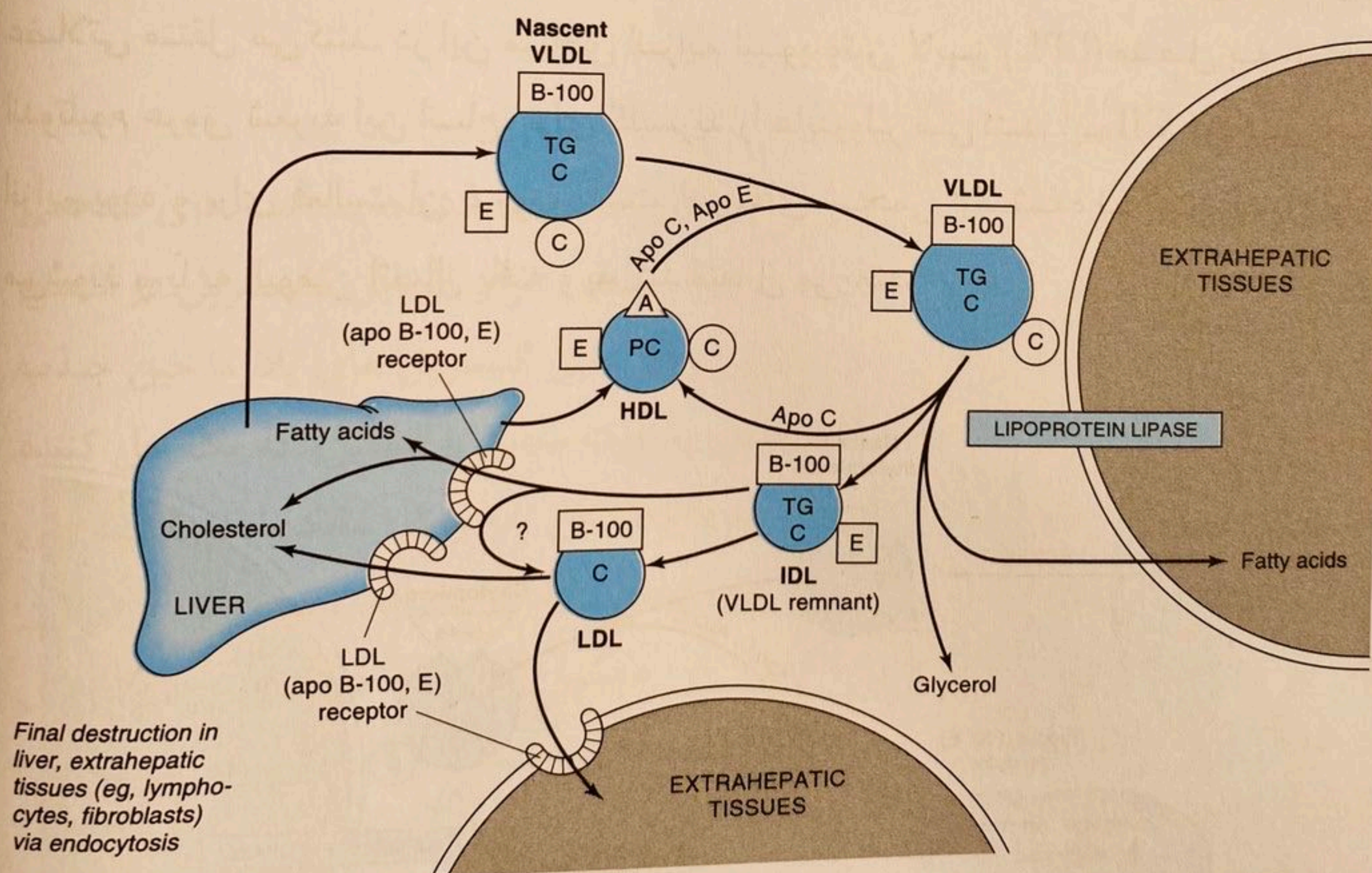
میتابولیزم VLDL و LDL

نقش عمده VLDL انتقال ترای گلیسرید ساخته شده در کبد به سایر انساج است. اسیدهای شحمی مورد نیاز برای سنتیز ترای گلیسریدها از دو منبع تأمین می‌شوند:

الف سنتیز کابوهایدریتهای غذایی

ب اخذ اسیدهای شحمی متصل با البومین و همچنین موجود در لیپوپروتین‌ها توسط کبد

نقش VLDL و IDL انتقال ترای گلیسرید به انساج غیرکبدی است.



شکل ۱–۴۰، سرنوشت میتابولیک لیپوپروتین VLDL و تولید لیپوپروتین‌های LDL

ضمن این که در این بین مقدار کمی کولسترول را نیز به انساج غیرکبدی منتقل می‌کنند که با وجود کم بودن، از اهمیت فوق‌العاده‌ای برخوردار است. در این میان LDL عمده‌ترین

لیپوپروتین است که کولسترول را به انساج مختلف منتقل می‌کند. برای این منظور LDL پس از اتصال به آخذه مربوطه با عمل اندسیتوزس وابسته با آخذه وارد حجره می‌شود و متعاقباً تحت تاثیر انزایم‌های هایدولیتک لیزوزومی تجزیه می‌شود.

میتابولیزم HDL

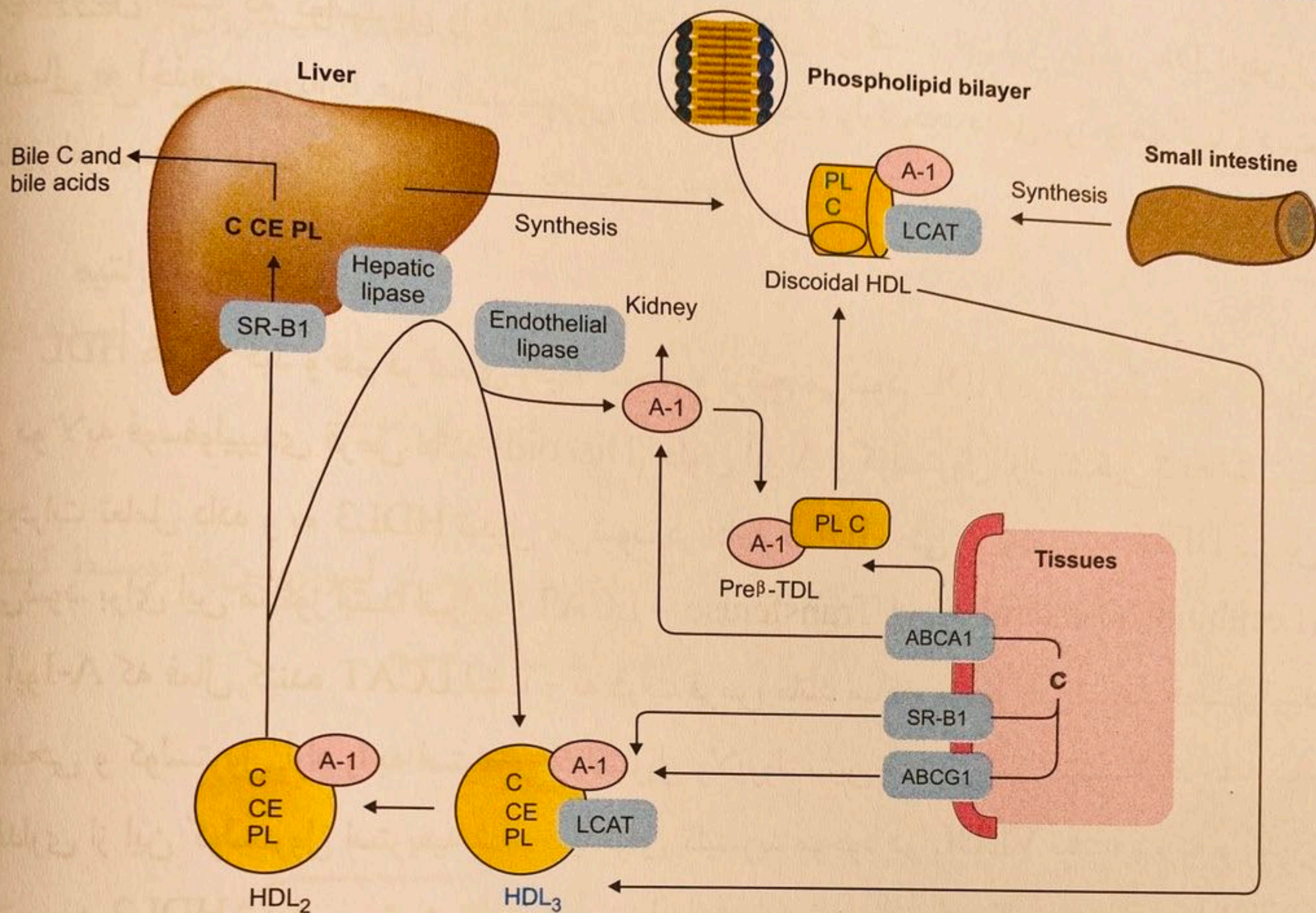
HDL هم در کبد و هم در امعای رقیقه ساخته و ترشح می‌شود. HDL تازه ساخته شده یا نوزاد از دو لایه فوسفولیپیدی قرص مانند (Discoid) حاوی آپو A و کولسترول آزاد تشکیل شده است با حجرات تعامل داده و به HDL3 تبدیل می‌شود. در ادامه HDL3 طی دو تعامل به HDL2 تبدیل می‌شود. برای این منظور ابتدا انزایم (Lecithin Cholesterol Acyl Transferase – LCAT) و آپوA-I که فعال کننده LCAT است – به ذرات قرص مانند مذکور متصل می‌شوند، فوسفولیپید سطحی و کولسترول آزاد را به استرهای کولستریل ولایزولستین تبدیل می‌کنند. در مرحله دوم مقداری از این کولسترول استریفیه شده را با ترای گلیسرید موجود در VLDL تبادله کرده و بدین ترتیب به HDL2 تبدیل می‌شود. تبادل کولسترول استریفیه شده با ترای گلیسرید توسط CETP (Cholesterol Ester Transfer Protein) که به پروتین ناقل ترای گلیسرید نیز معروف است صورت می‌گیرد.

HDL2 بزرگتر از HDL3 بوده واز کثافت کمتر برخوردار است. HDL2 تحت تاثیر دو تعامل قرار می‌گیرد.

الف‌توسط HTL(Hepatic Triglyceride Lipase) به HDL3 تبدیل می‌شود.

ب‌توسط کبد اخذ و تجزیه شده، و املاح صفراوی را سنتیز می‌نماید که وارد امعا شده و مقدار از آن به وسیله مدفوع دفع می‌گردد.

تغییر شکل HDL2 و HDL3 به یکدیگر را سیکل HDL می‌نامند. آپو A-I آزاد در اثر این عملیه رها می‌شود و پس از همراه شده با مقادیر جزئی فوسفولیپید و کولسترول، Preβ-HDL را می سازد. باقیمانده آپوA-I در کلیه تخریب می‌شود.



شکل ۱-۴۱، میتابولیزم لیپوپروتین HDL در انتقال معکوس کولسترول

نقش مرکزی کبد در انتقال و میتابولیزم لیپیدها

کبد تعاملات مهم ذیل را در میتابولیزم لیپیدها انجام می‌دهد:

۱) کبد هضم و جذب لیپیدها را با تولید صفرا تسهیل می‌کند. صفرا، که مرکب از کولسترول و نمک‌های صفراوی است، در داخل کبد ساخته می‌شود و یا از طریق جذب کولسترول موجود در لیپوپروتین‌ها سنتیز می‌شود.

۲) کبد حاوی سیستم‌های انزایمی فعال بوده که به‌طور فعال اسیدهای شحمی را سنتیز و اوکسیدی می‌کند و همچنین سنتیز ترای اسایل گلیسرول‌ها و فوسفولیپیدها نیز در کبد صورت می‌گیرد.

۳) کبد اسیدهای شحمی را به اجسام کیتونی تبدیل می‌کند (کیتوجنیسیس).

۴) کبد نقش اساسی در سنتیز و میتابولیزم لیپوپروتین‌های پلازما دارد.

اختلالات لیپوپروتین های پلازمائی

انواع اختلالات اولیه لیپوپروتین های پلازما توسط فردریکسون طبقه‌بندی شده است که در جداول ذیل آمده است:

انواع اختلالات اولیه لیپوپروتین‌های پلازما (Dyslipoproteinemias)

نوع مرض	نقص	ملاحظات
۱-کاهش لیپوپروتین‌ها پلازما (هیپولیپوپروتینمی) الف) آ بیتا لیپوپروتینمی خون	نقص در پروتین های حامل ترای گلیسرید مانع از اتصال Apo B به لیپیدها شده و در نتیجه Chy، VLDL و در نهایت LDL تشکیل نمی‌شود	مریضی نادر است، غلظت خونی TG کاهش یافته، TG در امعا و کبد تجمع می‌نماید، اختلال جذب امعأ حاصل می‌شود، مرگ زودرس که می توان با مقدار زیادی از ویتامین‌های منحل در شحم (عمدتاً ویتامین E) تأخیر در مرگ زودرس را ایجاد کرد.
ب) هیپوبیتا لیپوپروتینمی فامیلی	در اثر نوع خاص از Apo B که از Apo B-100 طبیعی حاصل می‌شود ۱۰- ۶۰ فیصد از LDL به شکل طبیعی می‌باشد	چون Apo B ناقص وجود دارد لذا VLDL کمتر تشکیل می‌شود، در صورتیکه Chy سنتیز شود. معمولاً افراد مبتلا سالم و عمر طولانی دارند
ج) نقص مادرزادی فامیلی الفا- لیپوپروتین • Tongier Disease • Fish-Eye • نقص ApoA1	HDL در افراد مبتلا به میزان کم وجود داشته یا اصلاً وجود ندارد	Chy و VLDL تشکیل می‌شوند ولی در الکتروفورز نوار Pre β Lipoprotein وجود ندارد، البته یک باند ضخیم بیتالیپوپروتین دیده می‌شود. به علت عدم وجود ApoCII و نیز

		غیر فعال بودن LPL افزایش TG خون دیده می‌شود، در این حالت LDL خون کاهش می‌یابد. اترواسکلروز با تأخیر حاصل می‌شود.
۲- افزایش لیپوپروتین‌های خون (هیپرلیپوپروتین) الف) نقص مادرزادی فامیلی LPL (تیپ I)	افزایش TG خون به علت ۱) نقص LPL ۲) تولید ناقص LPL ۳) نقص ApoCII و در نتیجه غیر فعال شدن LPL	در این مریضی کاهش آهسته هایدرولیز خونی (clearance) Chy و VLDL و در نتیجه کاهش LDL و HDL خون دیده می‌شود. با کاهش غذائی چرب و افزایش غذائی مخلوط می توان آن را تداوی کرد. خطر امراض قلبی افزایش نمی‌یابد.
ب) هیپرکولسترولمی فامیلی (تیپ II)	تیپIIa: نقص و اختلال در آخذه LDL یا جهش در منطقه خاصی از آخذه که محل اتصال ApoB-100 می‌باشد. در این مریضی LDL افزایش یابد. تیپ IIb: در این مریضی VLDL افزایش دارد	کاهش پاکسازی LDL و لذا افزایش LDL و کولسترول، که منجر به اترواسکلروز و امراض قلبی وعایی می‌شود
ج) مریضی Wolman (مریضی ذخیره کولسترول استریفیه)	نقص در انزایم کولسترول استرهایدرولیزوزومی حجراتی از قبل فیبروبلاستها که در حالت طبیعی LDL را متابولیزی می کنند	علایم مشابه بالا دارد.

د) هیپولیپوپروتینمی فامیلی (تیپ III) (مریضی باند پهن بیتا با مریضی عدم براشت باقیمانده لیپوپروتین ها یا مریضی بیتالیپوپروتینمی ناقص)	نقص در برداشت باقیمانده لیپوپروتین ها توسط کبد به علت نقص و غیر طبیعی بودن ApoE. ApoE در حالت نارمل دارای سه شکل E2، E3، E4 می‌باشد ولی در این مریضان فقط ApoE2 وجود دارد که باآخذه اختصاصی E تعامل نمی‌دهد.	باقیمانده لیپوپروتین‌های با وزن مخصوص کمتر نظیر Chy و VLDL نمی‌توانند جذب کبد شوند و لذا در خون افزایش می‌یابند. در این حالت باند بیتا در الکتروفورز پهن می‌شود. دراین مریضی افزایش کولسترول خون، گرانتوما، اترواسکلروز در عروقی محیطی و قلبی دیده می‌شود
ه) هیپرترای‌گلیسریدمی فامیلی	افزایش تولیدVLDL که اغلب با عدم تحمل گلوکوز و افزایش انسولین خون همراه می‌باشد و به همین دلیل باعث افزایش تولید VLDL می‌شود.	افزایش کولسترول و VLDL دراین مریضی دیده می‌شود. ازسوی دیگر مقادیر LDL و HDL نزدیک به حالت طبیعی است ولی کاهش دارد. علایم این مریضی با مریضی قلبی، تیپ II دیابت (غیر وابسته به انسولین) چاقی، الکلیزم و تجویز دوایی هورمون‌های پروجسترونی مشابهت دارد
و) هیپرلیپوپروتینمی فامیلی (تیپV)	افزایش Chy و VLDL وجود دارد که دلیل آن هنوز به درستی روشن نیست ولی احتمالاً در اثر نقص در LPL و یا ApoCII می‌باشد.	افزایش TG و TGخون و کاهش LDL و HDL وجود دارد. تعدادی از این مریضان خطر مریضی قلبی وعائی دارند.

ط) هیپرالفالیپوپروتینمی	افزایش خونی HDL	یک اختلال نادر است که در آن HDL خونی افزایش می‌یابد. چون HDL در جلوگیری از امراض قلبی وعائی دخالت دارد لذا طول عمر را معمولاً زیادتر می‌کند.
ی) نقص لایپز کبدی	نقص انزایم لایپز کبدی باعث افزایش HDL شده که حاوی TG بوده و نیز افزایش باقیمانده VLDL می‌شود.	مریضان به گزانتوما و امراض قلبی وعائی دچار می‌شوند.
ک) نقص فامیلی انزایم LCAT	نقص انزایم باعث اختلال در انتقال کولسترول می‌شود. چون انزایم وجود ندارد، HDL به صورت دیسک دولایه متراکم درمی‌آید و لذا قابلیت استریفیه کردن و انتقال کولسترول را از دست می‌دهد.	کاهش غلظت خونی کولسترول استریفیه و لیزولسیتین دیده می‌شود. یک نوع LDL غیر طبیعی (لیپوپروتین X) و همچنینVLDL غیر طبیعی در مریضان دیده می‌شود. در نتیجه احتمال اتروسکلروز زودرس وجود دارد.
ل) افزایش فامیلی لیپوپروتین (a)	LP(a) حاوی یک مول LDL متصل شده به یک مول Apo(a) می‌باشد. Apo(a) دارای ساختمانی مشابه پلازمینوجن می‌باشد.	مریضی قلبی زودرس به علت اترواسکلروز حاصل می‌شود. مقادیر بالای LP(a) ممکن است مانع ترومبولیز (تجزیه لخته در دوران خون) طبیعی گرددکه خود زمینه‌ساز اختلال در خون‌رسانی به انساج می‌باشد.

مرض کبد چرب (Fatty liver)

بنابر دلایل مختلفی لیپیدها، عمدتاً بصورت ترای اسایل گلیسرول، ممکن است در کبد تجمع کنند. تجمع بیش از حد این مواد یک حالت مرض (پتولوژیک) تلقی می‌شود مرض کبد چرب غیر الکولی (Nonalcoholic fatty liver disease = NAFLD) شایعترین مرض کبدی در سراسر جهان است. هنگامی که دخیره لیپید در کبد بصورت مزمن در می‌آید، ممکن است تغییرات فیبروتیک و التهابی پدید آید و منجر به Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) شود، که می‌تواند به سمت پیدایش امراض کبدی از جمله سیروز، کارسینوم کبد، و عدم کفایه کبدی پیش برود.

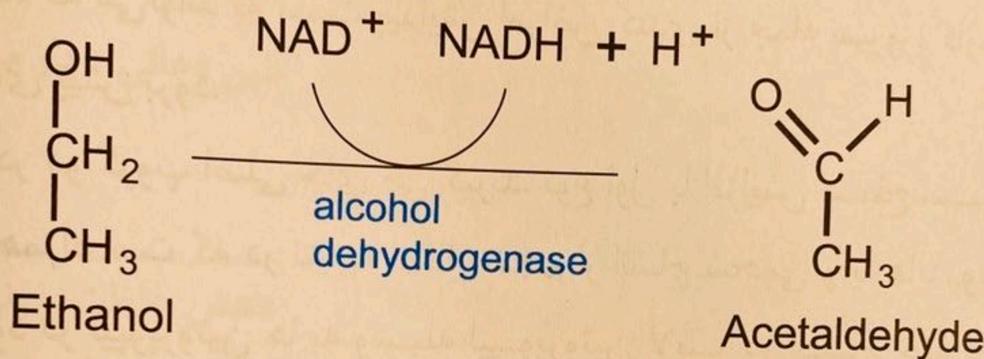
کبد چرب در دو گروپ اصلی جای می گیرند. نوع اول با افزایش سطح اسیدهای شحمی آزاد د رپلازما همراه است که در نتیجه انتقال شحم از انساج شحمی و یا هایدرولیز ترای اسایل گلیسرول موجود در لیپوپروتین ها به وسیله لیپوپروتین لایپز در انساج خارج کبدی تولید می‌شوند. تولید VLDL افزایش دخول و استریفیکشن اسیدهای شحمی آزاد به کبد را جبران نمی‌کند، و به این ترتیب ترای اسایل گلیسرول تجمع پیدا می‌کند، که به نوبه خود باعث کبد چرب می‌شود. این حالت در شرایط بی غذایی و یا هنگام تغذیه با یک رژیم غذایی چرب رخ می‌دهد. توانایی ترشح VLDL نیز ممکن است مختل شده باشد (مثلاً در شرایط بی غذایی). در دیابت شکری کنترول نشده ارتشاح چربی آنقدر شدید است که سبب رنگ پریدگی قابل مشاهده و بزرگ شدن کبد می‌گردد و ممکن است با اختلال تعاملات کبد همراه باشد.

دومین نوع کبد چرب معمولاً ناشی از یک انسداد میتابولیک در مسیر تولید لیپوپروتین های پلازما است که امکان ذخیره شدن ترای اسایل گلیسرول را فراهم می‌کند. از لحاظ نظری این ضایعه می‌تواند ناشی از این دلایل باشد: ۱- انسداد در مسیرسنتیز آپولیپوپروتین، ۲- انسداد در سنتیز لیپوپروتین از لیپیدو آپولیپوپروتین، ۳- نقص در تولید فوسفولیپیدهای که در لیپوپروتین ها یافت می‌شوند، یا ۴- نقص در مکانیزم ترشحی.

علاوه بر کمبود پروتین، کمبود ویتامین ها و اسیدهای شحمی ضروری (لینولئیک اسید، پایریدوکسین، پانتوتنیک اسید) نیز می‌تواند در کبد ارتشاح چربی ایجاد کند.

کبد چرب الکولی

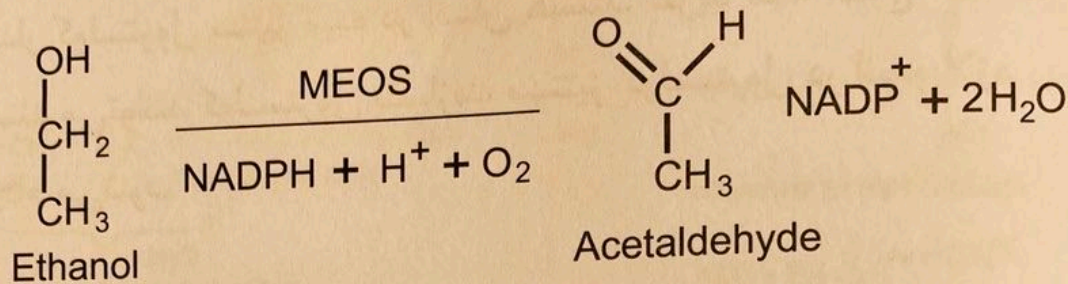
(Alcoholic Liver Disease =ALD) که در اثر ایتانول کبد چرب یا مرض کبد الکولی (ALD) به وجود می آید، و در نهایت منجر به سیروز می‌شود بوجود می آورد. ذخیره شحم در کبد الکولیزم بوجود می‌آید و در نهایت منجر به سیروز می‌شود بوجود می آورد. ذخیره شحم در کبد بدلیل مجموعه‌ای اختلال اوکسیدیشن اسیدهای شحمی و افزایش لیپوجنیسس رخ می‌دهد، که معتقدند ناشی از تغییرات پوتانشیل ردوکس $[NADH]/[NAD^+]$ در کبد است. اوکسیدیشن ایتانول به وسیله الکول دی‌هایدروجنیز به تولید مقادیر زیاد NADH منجر می‌شود.



شکل ۱-۴۲، تاثیر انزایم دی هایدروجنیز بالای ایتانول

NADH تولید شده در این تعامل با ایکوولانت های ارجاع کننده ای که از سایر سبستریت‌ها (از جمله اسیدهای شحمی) به دست آمده اند، بر سر زنجیر تنفسی رقابت می‌کند، اوکسیدیشن آنها را نهی می‌کند و سبب افزایش استریفیکشن اسیدهای شحمی و تولید ترای اسایل گلیسرول می‌شود که سبب بروز کبد چرب می‌گردد. از اوکسیدیشن ایتانول، اسیت الدیهاید بوجود می‌آید که به وسیله الدیهاید دی هایدروجنیز اوکسیدایز می‌گردد و استیت تولید می‌کند. افزایش نسبت غلظت NADH به غلظت +NAD، همچنین نسبت غلظت لکتیت به غلظت پایروویت را افزایش داده و هایپر لکتیک اسید می‌بوجود می‌آورد که دفع یوریک اسید راکم می‌کند و موجب تشدید نقرس می‌گردد. درجاتی از میتابولیزم ایتانول از طریق یک سیستم مایکروزومی وابسته به سایتوکروم P450 اوکسیدایز کننده ایتانول Microsomal Ethanol Oxidizing System(MEOS) انجام می‌شود که NADPH و O_2 نیز در آن نقش دارند. فعالیت این سیستم در الکولیزم مزمن افزایش می‌یابد، احتمالاً در این شرایط پاکسازی میتابولیک ایتانول افزایش می‌یابد. ایتانول میتابولیزم برخی از ادویه را نیز نهی می‌کند، مثل

باربیتورات‌ها و این کار را از طریق رقابت برای انزایم‌های وابسته بـه سـایتوکروم P450 انجـام می‌دهد.



شکل ۱-۴۳، رول سیستم مایکروزومی وابسته به سایتوکروم P450 اوکسیدایز کننده ایتانول در میتابولیزم ایتانول.

میتابولیزم کولسترول

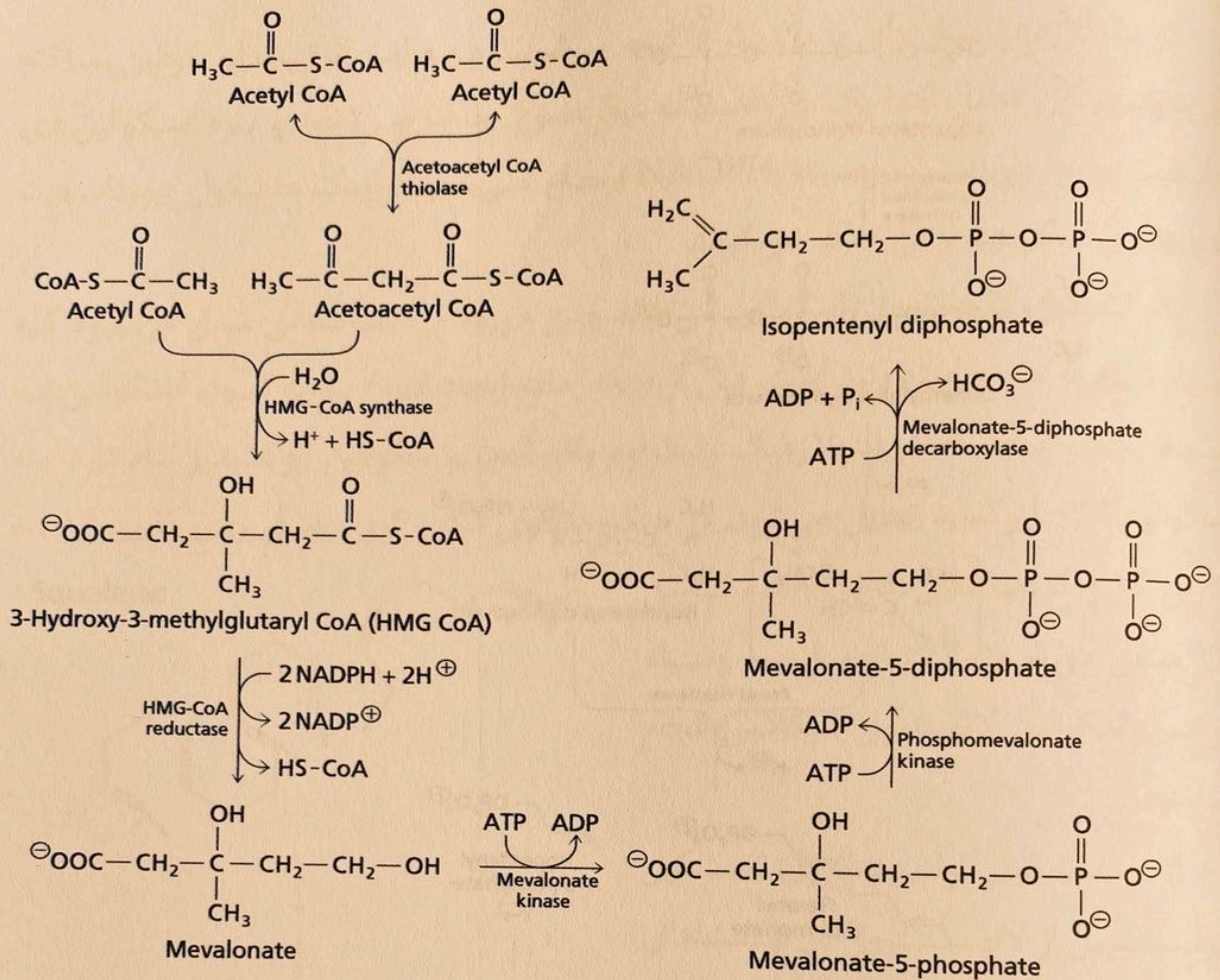
کولسترول در انساج و در پلازما، بصورت کولسترول آزاد یا به شکل ذخیره‌ای آن، متصل به اسید شحمی با زنجیر طویل بصورت کولستریل استر وجود دارد. در پلازما هردو شکل یاد شـده در داخل لیپوپروتین‌ها منتقل می‌شوند. کولسترول یک لیپیـد امفـی پتیـک اسـت و یـک جزء ساختمانی ضروری در غشاها و در لایه خارجی لیپوپروتین‌ها پلازما به شمار می‌رود. این ماده در بسیاری از انساج بدن از استایل کو A ساخته می‌شود و پیش‌ساز همه استیروئیدهای دیگر بدن، از جمله کورتیکواستیروئیدها، هورمون جنسی، اسیدهای صفراوی، و ویتامین D است. کولسترول یک محصول بارز میتابولیزم حیوانی است و در غذاهای که منشأ حیوانی دارند، مثل زردی تخم مرغ، گوشت، جگر، مغز یافت می‌شود. لیپوپروتین با کثافت کـم پلازمـا (LDL) وسـیله جـذب کولسترول وکولستریل استر به وسیله بسیاری از انساج است. کولسترول آزاد به وسیله لیپوپروتین با کثافت بالا پلازما (HDL) از انساج خارج شده و به کبد منتقل می‌گردد و در آنجا، یـا بـدون تغییر از بدن دفع می‌گردد ویا پس از تبدیل شـدن بـه اسـیدهای صـفراوی از طریـق تعـاملات موسوم به انتقال معکوس کولسترول، دفع می‌شود. کولسترول یکی از تشکیل دهنده‌های اصلی سنگ‌های صفراوی است. نقش اصلی کولسترول در عملیه‌های پتالوژیـک، بـصورت عـاملی در ایجاد اترواسکلروسیس شریان‌های حیاتی (vital arteries)، و بروز امـراض اوعیـه مربـوط بـه عروق مغزی (brovascular)، قلبی (coronary) و محیطی (peripheral vascular) است.

۷۰۰ ملی گرام کولسترول بدن در روز(معادل ۵۰ تا ۵۵٪)، در نتیجه سنتیز آن تولید می‌شود و متباقی از یک رژیم غذایی متوسط تأمین می‌گردد. کبد و امعای رقیقه هر کدام مسوول تقریباً ۱۰٪ کل مقدار کولسترول سنتیز شده در انسان هستند. تقریباً همه انساج که حاوی حجرات هسته‌دار هستند می‌توانند کولسترول بسازند، سنتیز کولسترول در اندوپلازم ریتکولوم و در سایتوزول انجام می‌شود.

ترکیب کولسترول

بیوسنتیز کولسترول را می توان به پنج مرحله تقسیم کرد:

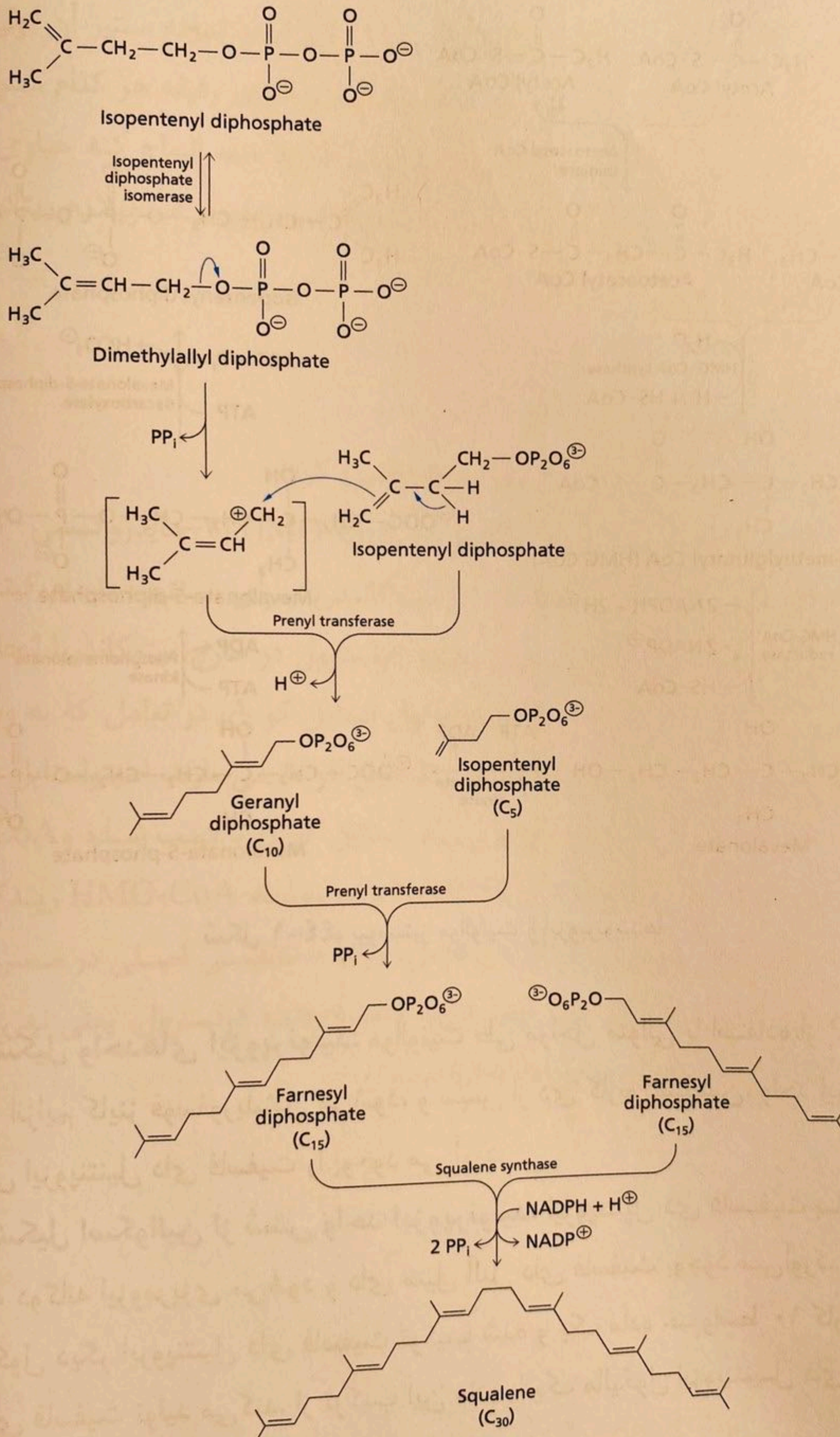
۱- سنتیز موالونیت از استایل کو A: HMG-CoA (۳-هایدروکسی-۳- میتایل گلوتاریل- کو A) با استفاده از تعاملات که در میتوکاندریا برای سنتیز اجسام کیتونی بکار می‌رود، ساخته می‌شود. با وجود این، چون سنتیز کولسترول در خارج میتوکاندریا انجام می‌شود، این دو مسیر با هم متفاوت اند. در ابتدا دو مالیکول استایل کو A، در تعامل که به وسیله تیولیز سایتوزولی کتالایز می‌شود، ترکیب شده و اسیتواستایل کو A می‌سازند. اسیتواستایل کو A به وسیله HMG-CoA سنتیز با یک مالیکول دیگر استایل کو A ترکیب شده وHMG-CoA بوجود می آورد، که سپس با استفاده از NADPH و به وسیله HMG-CoA ریدکتیز ارجاع می‌شود و به موالونیت تبدیل می‌گردد. این تعامل، مرحله تنظیمی اصلی در مسیر بیوسنتیز کولسترول و همچنین محل اثر موثر ترین ادویه کاهش‌دهنده کولسترول، یعنی نهی‌کننده‌های HMG-CoA ریدکتیز (استاتین ها statins) است.



شکل ۱-٤٤، بیوسنتیز موالونیت و ایزوپرنوییدها

۲- تشکیل واحدهای ایزوپرنوئید: موالونیت طی مراحل متوالی با استفاده از ATP و به وسیله سه انزایم کاینز فوسفوریلیشن می‌شود، و سپس از دی کاربوکسیلیشن، واحد ایزوپرونوئید فعال، یعنی ایزوپنتنیل دای فاسفیت را بوجود می آورد.

۳- تشکیل اسکوالین از شش واحد ایزوپرنوئید: ایزوپنتنیل دی فاسفیت با جابجایی یک رابطه دوگانه ایزومریزی می‌شود و دای متیل آلیل دای فاسفیت بوجود می‌آورد. سپس با یک مولیکول دیگر ایزوپنتنیل دای فاسفیت ترکیب شده و یک ماده حد واسط ۱۰ کاربنی به نام گرانیل دای فاسفیت تولید می‌کند. از ترکیب این ماده با یک مالیکول ایزوپنتنیل دای فاسفیت دیگر، فارنسیل دای فاسفیت تشکیل می‌شود.

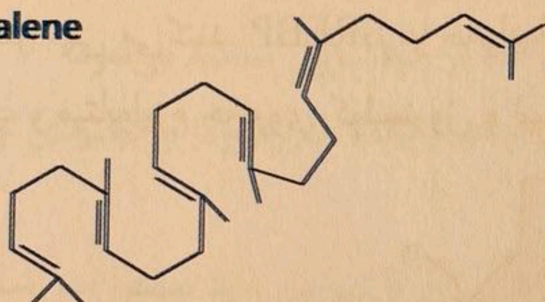


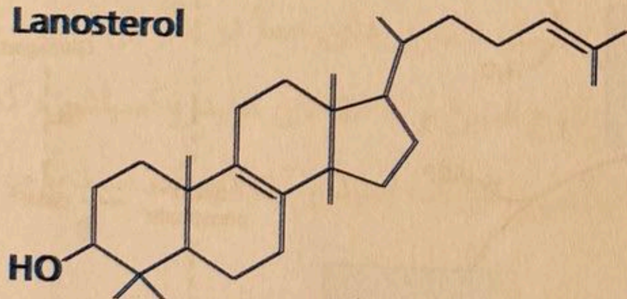
شکل ۱-٤٥، بیوسنتیز اسکوالین

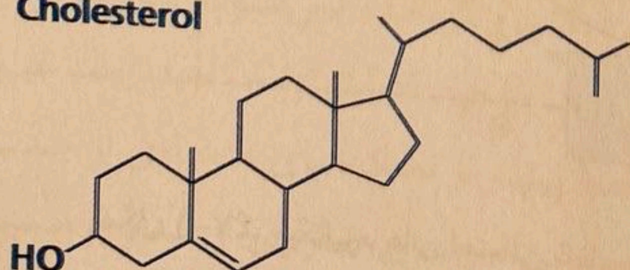
دو مالیکول فارنسیل دای با یکدیگر ترکیب می‌شوند و به این ترتیب اسکوالین ساخته می‌شود. در این تعامل ابتدا یک پیروفاسفیت غیر عضوی حذف می‌شود و پره اسکوالین دی فاسفیت بوجود می‌آید. به وسیله NADPH ارجاع می‌شود و یک مالیکول پیروفاسفیت غیرعضوی دیگر هم از آن حذف می‌گردد.

۴- تشکیل لانوسترول: اسکوالین می‌تواند چین خورده و به ساختمانی مبدل می‌شود که بسیار شبیه به هسته استیروئید است. قبل از اینکه حلقه ایجاد شده بسته شود، اسکوالین به وسیله یک اوکساید که در اندپلازمیک رتیکولوم واقع است و اسکوالین اپوکسیدیز نام دارد، به اسکوالین۲،۳- اپوکسید تبدیل می‌شود. در هنگام حلقوی شدن گروپ متیل روی کاربن ۱۴ به کاربن ۱۳ و گروپ متیل کاربن ۸ به کاربن ۱۴ منتقل می‌شود. این تعامل به وسیله اوکسیدواسکوالین لانوسترول سیکلاس انجام می‌شود.

۵- تشکیل کولسترول: تشکیل کولسترول از لانوسترول در غشاهای اندپلازمیک ریتکولوم انجام می‌شود و شامل تغییر در هسته استیروئیدی و زنجیر جانبی آن است. گروپ های متیل روی کاربن های ۱۴ و۴ حذف می‌شوند و ۱۴- دزمیتایل لانوسترول و سپس زیمواسترول بوجود می‌آید. رابطه دوگانه بین کاربن ۸ و ۹ طی دو مرحله متوالی به میان کاربن های ۵ و۶ منتقل می‌شود و دزموسترول تشکیل می‌گردد و بالاخره، رابطه دوگانه زنجیر جانبی ارجاع می‌شود و کولسترول بوجود می‌آید. ترتیب دقیق مراحل فوق در عمل هنوز به طور قطع مشخص نشده است.



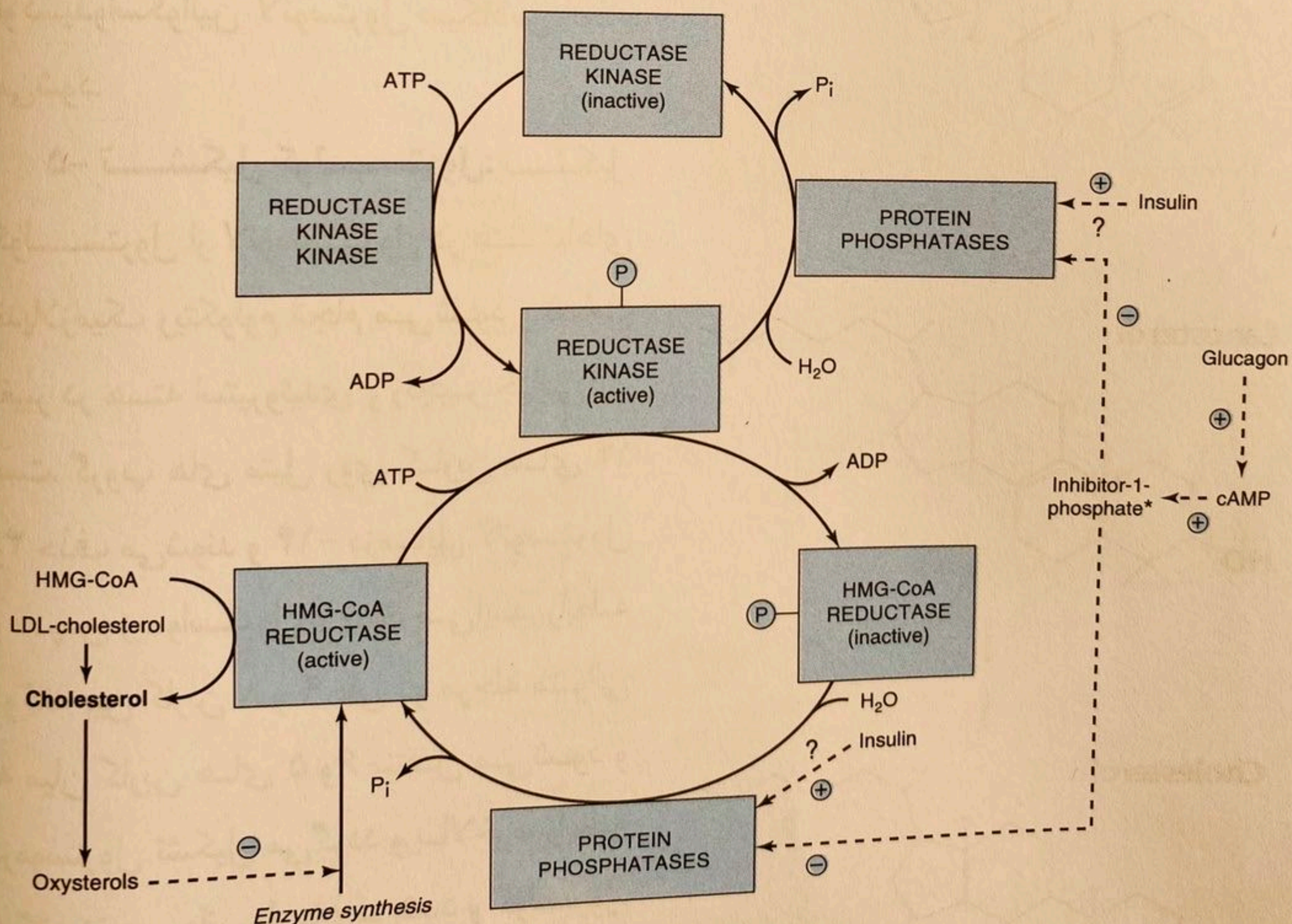




شکل ۱-٤٦، بیوسنتیز کولسترول

کنترول ترکیب کولسترول

تنظیم سنتیز کولسترول تقریباً در ابتدای این مسیر، یعنی در مرحله HMG-CoA ریدکتیز صورت می‌گیرد. کاهش سنتیز کولسترول در حیوانات گرسنه با کاهش فعالیت این انزایم همراه است. تنها سنتیز کبدی کولسترول توسط کولسترول رژیم غذایی نهی می‌کند. فعالیت HMG-CoA ریدکتیز در کبد به وسیله موالونیت، که محصول آنی این مسیر است و نیز به وسیله خود کولسترول، که محصول اصلی آن است، نهی می‌گردد. کولسترول و متابولیت های آن، نسخه برداری HMG-CoA ریدکتیز را از طریق فعال سازی فکتور نسخه‌برداری SREBP (پروتین متصل شونده به عنصر تنظیم کننده استیرول یا sterol regulatory element-binding protein) نهی می‌کنند. SREBP ها خانواده‌ای از پروتین‌ها هستند که نسخه جین‌های دخیل در جذب و میتابولیزم حجروی کولسترول و لیپیدهای دیگر را تنظیم می‌کنند.



شکل ۱-٤٧، میکانیزم های احتمالی تنظیم سنتیز کولسترول بیوسیله HMG-CoA ردوکتیز

انسولین و هورمون‌های تایروئیدی فعالیت HMG-CoA ریدکتیز را افزایش می‌دهند، در حالیکه گلوکاگون و گلوکوکورتیکوئیدها فعالیت آن را کم می‌کنند. فعالیت این انزایم از طریق میکانیزم‌های فوسفوریلیشن – دی فوسفوریلیشن به شکل رجعی تغییر پیدا می‌کند، برخی از این میکانیزم‌ها وابسته به cAMP هستند و بنابرین به سرعت به گلوکاگون پاسخ می‌دهند.

دفع کولسترول

کولسترول از بدن از طریق صفرا، به شکل غیر استریفیه یا پس از تبدیل به اسیدهای صفراوی در کبد، دفع می‌شود. کوپروستانول (coprostanol) استیرول اصلی موجود در مدفوع است، این ماده به وسیله باکتریهای قسمت تحتانی امعأ از کولسترول ساخته می‌شود.

اسیدهای صفراوی اولیه (کولیک اسید(که بیش از همه یافت می‌شود) و کینودی اوکسی کولیک اسید) در کبد از کولسترول ساخته می‌شود.

اسیدهای صفراوی اولیه بصورت مزدوج های گلایسین یا تورین وارد صفرا می‌شوند. در صفرای قلوی (pH=7,6 – 8,4) اسیدهای صفراوی و مزدوج های آنها به شکل نمک وجود دارند، و به همین علت به آنها (نمک‌های صفراوی) گفته می‌شود.

قسمتی از اسیدهای صفراوی اولیه در امعأ در اثر فعالیت باکتری‌های امعأ در معرض تغییرات بیشتری قرار می گیرند. این تغییرات عبارتنداز غیر مزدوج شدن و ۷-α دی هایدروکسیلشن، که در نتیجه آنها اسیدهای صفراوی ثانوی، یعنی دی اوکسی کولیک اسید و لیتوکولیک اسید بوجود می‌آید.4

با اینکه محصولات هضم شحمیات، از جمله کولسترول، در ۱۰۰ سانتی متر ابتدائی امعأ رقیقه جذب می‌شوند، ولی اسیدهای صفراوی اولیه و ثانوی تقریباً فقط در ایلیوم جذب می‌گردند و ۹۸ تا ۹۹٪ آنها از طریق دوران خون باب به کبد برگردانده می‌شوند. این دوران را انتروهپاتیک (enterohepatic circulation) می‌نامند. باوجود که لیتوکولیک اسید، بعلت غیر منحل بودن، به میزان ناچیزی باز جذب می‌شود. فقط بیشتر از نمک‌های صفراوی از جذب مجدد می‌گریزند و از راه مدفوع دفع می‌شوند. باوجود این اسیدهای صفراوی از مدفوع، مسیر اصلی دفع کولسترول از بدن است. منبع اندک اسیدهای صفراوی (که تقریباً ۳-۵ گرام است)

روزانه ۶- ۱۰ مرتبه از طریق امعأ رقیقه دوران می‌کند و همان اندازه از اسیدهای صفراوی که از طریق مدفوع دفع می‌شوند، از کولسترول ساخته می‌شوند، و به این ترتیب منبع اسیدهای صفراوی در حد ثابتی باقی می ماند.

جنبه‌های کلینیکی

نقش کولسترول سیروم و ارتباط آن با بروز اترواسکلروسیس و مرض تصلب شرائین اکلیلی قلب

با وجود اعتقاد به اینکه افزایش کولسترول پلازما (>5,2mmol/L) مهمترین عامل در پیش‌برد اترواسکلروسیس به شمار می‌رود، اکنون معلوم شده است که ترای اسایل گلیسرول‌ها نیز عامل خطرساز مستقلی در این زمینه هستند. وجه مشخصه اترواسکلروسیس، رسوب کولسترول و استرهای کولستریل از لیپوپروتین‌های پلازما در جدار شریان‌ها است. امراض که در آنها سطح VLDL، IDL، بقایای کایلومیکرون، و یا LDL در خون به مدت طولانی بالا باقی می ماند (مثل دیابت شکری، نفروز لیپیدی، هایپوتایروئیدی، و سایر شکل‌های هیپرلیپیدمی) اغلب با اترواسکلروسیس زودرس یا شکل‌های شدید تری از آن همراهند. همچنین یک رابطه معکوس میان غلظت HDL (HDL2) و امراض اکلیلی قلب وجود دارد و نسبت کولسترول LDL به HDL ارزش پیش‌بینی کننده خوبی دارد. این ملاحظه با عملکرد HDL در روند انتقال معکوس کولسترول ارتباط دارد.

رژیم غذایی در کاهش کولسترول سیروم نقش مهمی دارد. عوامل ارثی مهم ترین نقش را در تعیین غلظت کولسترو ل سیروم افراد بازی می‌کنند، با وجودکه عوامل تغذیه ای و محیطی نیز در این امر سهیم اند، و سودمندترین آنها استفاده از اسیدهای شحمی غیر مشبوع که دارای چندین رابطه دوگانه و غیر مشبوع با یک رابطه دوگانه به جای اسیدهای شحمی مشبوع در رژیم غذایی است. روغن های گیاهی نظیر روغن جواری و روغن دانه آفتاب گردان حاوی مقدار بیشتر از اسیدهای شحمی غیر مشبوع با چند رابطه دوگانه هستند، و در روغن زیتون غلظت بالایی از اسیدهای شحمی غیر مشبوع با یک رابطه دوگانه وجود دارد. از سوی دیگر، چربی مسکه، چربی گوشت و روغن درخت خرما دارای نسبت زیادی از اسیدهای شحمی مشبوع

می‌باشند. در مقایسه با سایر کابوهایدریت ها، سکروز و فرکتوز تأثیر بیشتری در بالابردن لیپیدهای خون، مخصوصاً ترای اسایل گلیسرول‌ها دارند.

دلیل اثر اسیدهای شحمی غیر مشبوع دارای چند رابطه دوگانه در کاهش کولسترول هنوز بطور کامل روشن نشده است. با وجود که معلوم شده است که یکی از میکانیزم‌های دخیل در این امر، اثر بیشتری است که اسیدهای شحمی غیر مشبوع دارای چند رابطه دوگانه و یک رابطه دوگانه در مقایسه با اسیدهای شحمی مشبوع در افزایش آخذه‌های LDL دارند و از این طریق میزان کتابولیزم LDL را که مهم‌ترین لیپوپروتین مؤلد تصلب شرائین (atherogenic) است افزایش می‌دهند. علاوه براینها، اسیدهای شحمی مشبوع ذرات VLDL کوچکتری به‌وجود می‌آورند که کولسترول نسبتاً بیشتری دارند و در مقایسه با ذرات بزرگتر، با سرعت کمتری به وسیله انساج خارج کبدی مصرف می‌شوند، و این خصوصیتی است که می‌تواند در روند تصلب شرائین دخیل باشد.

شیوهٔ زنده‌گی بر سطح کولسترول سیروم موثر است. عوامل دیگری که در بروز مرض اکلیلی قلب دخیل محسوب می‌شوند عبارتند از فشار خون بالا، سگرت کشیدن، جنسیت مذکر، چاقی(مخصوصاً چاقی شکمی)، عدم فعالیت و نوشیدن آب سبک (درمقابل آب سخت). استرس‌های هیجانی و نوشیدن قهوه عواملی هستند که با افزایش سطح FFA پلازما و در نتیجه افزایش دخول ترای اسایل گلیسرول وکولسترول به جریان خون بصورت VLDL ارتباط دارند. به نظر می‌رسد که زنها تا قبل از دوران menopause در مقابل بسیاری از این عوامل زیان آور محافظت می‌شوند و اعتقاد بر این است که این مسئله با اثرات مفید استروجن ارتباط دارد. ورزش و فعالیت منظم، LDL پلازما را پائین و HDL را بالا می برد. غلظت ترای اسایل گلیسرول نیز کاهش پیدا می‌کند که به احتمال زیاد ناشی از افزایش حساسیت به انسولین است که بروز لیپوپروتین لایپز را تقویت می‌کند.

اگر تغییر رژیم غذایی مؤثر واقع نشود، با استفاده از ادویه کاهش‌دهنده لیپید خون (هایپولیپیدمیک)، کولسترول و ترای اسایل گلیسرول پلازما را کاهش می‌دهند. استاتین‌ها (statins) از طریق نهی HMG-CoA ریدکتیز و افزایش فعالیت آخذه LDL عمل می‌کنند. فیبرات‌ها و نیکوتینک اسید، با کاهش ترشح VLDL حاوی ترای اسایل گلیسرول و کولسترول

به وسیله کبد، عمدتاً ترای اسایل گلیسرول های پلازما را کاهش می‌دهند. ادویه Ezetimibe با نهی جذب کولسترول توسط امعأ میزان کولسترول خون را کاهش می‌دهد و این کار را با متوقف کردن جذب کولسترول از طریق پروتین شماره ۱ – شبه C نـیمن- پیـک (Niemann-Pick C-like 1 Protein) انجام می‌دهد.

خلاصه

لیپیدها عبارت از بیومالیکول‌های هستند که در آب غیر منحل و در محلل‌های عضوی منحل اند، لیپیدها بدن دارای دو منشأ یکی خارجی دیگری داخلی هستند.

اسیدهای شحمی آزاد موجود در پلازما یکی از مهمترین منابع تأمین انرژی اکثر انساج به هنگام گرسنگی هستند. اسیدهای شحمی قبل از اینکه تجزیه شوند باید ابتدا به واسطه ای فعال تبدیل شوند. این تنها مرحله ای از روند تجزیه کامل یک اسید شحمی است که به انرژی حاصله از ATP نیاز دارد، عملیه که توسط آن اسیدهای شحمی اوکسیدایز می‌شود، بیتا اوکسیدیشن نامیده می‌شود.

مواد کیتونی (ketone bodies) عبارت اند از استیواستیک اسید، بیتاهایدروکسی بیوتریک اسید و اسیتون که به طور طبیعی و به مقدار بسیار کم در کبد ساخته شده و داخل خون می‌گردند، مقادیر جزئی از مواد کیتونی در برخی از انساج اکسیدایز شده و به مصرف می‌رسند و باقیمانده توسط ادرار دفع می‌شود.

تعاملات بیوسنتیز اسیدهای شحمی در سایتوپلازم در اثر یکجا شدن مالیکول‌های استایل کوانزایم A انجام می‌شود. درحالیکه تمام مسیر ترکیب استایل کوانزایم A (مجموعه پایرووویت دی‌هایدروجنیز و بیتا اوکسیدیشن) در داخل میتوکاندریاها صورت می‌گیرد.

اسایل گلیسرول قسمت اعظم لیپیدهای بدن را تشکیل می‌دهند. ترای اسایل گلیسرول (TG) لیپیدهای اصلی درچربی های ذخیروی و غذا هستند. فوسفو لیپیدها قسمت اعظم غشائی پلازما و دیگر غشأها را تشکیل می‌دهند. گلایکوفوسفولیپیدها درحدود ۵ تا ۱۰ درصد لیپیدهای پلازما و همچنان در انساج دماغی وجود دارد.

اگر چه فوسفولیپیدها به طور فعال تجزیه می‌شوند، ولی هر بخش از مالیکول آنها با سرعت متفاوتی دوباره ساخته می‌شود.

تمام اسفینگولیپیدها از سراماید تولید می‌شود. سرامایید (Ceramide) در اندپلازمیک ریتکولوم از امینواسید سیرین سنتیز می‌شود.

برخی مریضان با وجود مقادیر غیر طبیعی از فوسفولیپیدها و اسفینگولیپیدها در انساج (اغلب

در سیستم عصبی) مشخص می‌شوند. این امراض را به دو گروپ می‌توان تقسیم کرد:

۱- امراض demyelinating و ۲- اسفینگولیپیدوزس

اراکیدونیک اسید و برخی دیگر از اسید های شحمی ۲۰ کاربنی دارای چند رابطه دوگانه غیرمشبوع، ایکوسانوئیدها را به وجود می‌آورند. ایکوسانوئیدها شامل پروستاگلاندین‌ها (PG)، ترومبوکسان‌ها (TX)، لیوکوترائین‌ها (LT) و لیپوکسین‌ها (LX) هستند که از نظر فزیولوژیکی و فارمکولوژیکی ترکیبات فعالی می‌باشند.

ذخایر ترای اسیل گلیسرول در انساج شحمی به طور مداوم تحت عمل لیپولیز (هایدرولیز) استری شدن (استریفکیشن) مجدد قرار می‌گیرند.

شحم جذب شده از غذاها و لیپیدهای سنتیز شده توسط کبد و انساج شحمی باید به انساج و اعضای مختلف انتقال یابد تا مصرف یا ذخیره شوند.

اختلال در میتابولیزم لیپوپروتین‌ها منجر به هایپو یا هایپرلیپوپروتینمی‌های مختلف می‌شود.

کایلومیکرون‌ها مسوول انتقال تمام لیپیدهای رژیم غذایی به داخل دوران خون هستند.
کایلومیکرون‌ها مسوول انتقال تمام لیپیدهای رژیم غذایی به داخل دوران خون هستند.

کولسترول در انساج و در پلازما، به صورت کولسترول آزاد یا به شکل ذخیره‌ای آن، متصل به اسید شحمی با زنجیر طویل به صورت کولستریل استر وجود دارد. در پلازما هردو شکل یاد شده در داخل لیپوپروتین‌ها منتقل می‌شوند.

تنظیم سنتیز کولسترول به کمک انزایم HMG-CoA ریدکتیز صورت می‌گیرد. تنها سنتیز کبدی کولسترول توسط کولسترول رژیم غذایی نهی می‌کند. کولسترول در پلازما به وسیله لیپوپروتین‌های پلازما منتقل می‌شود. کولسترول از بدن از طریق صفرا، به شکل غیر استریفیه یا پس از تبدیل به اسیدهای صفراوی در کبد، دفع می‌شود.

فصل دوم

میتابولیزم پروتین‌ها

(Metabolism proteins)

محتویات عمده

- مقدمه
- کتابولیزم نایتروجن امینواسیدها
- میتابولیزم امینواسیدها
- ترکیب پورفیرین و صباغات صفراوی
- رول فولیک اسید در میتابولیزم پارچه‌های یک کاربن‌دار
- میتابولیزم نوکلیوتایدهای پیورین و پایریمیدین
- خلاصه

مقدمه

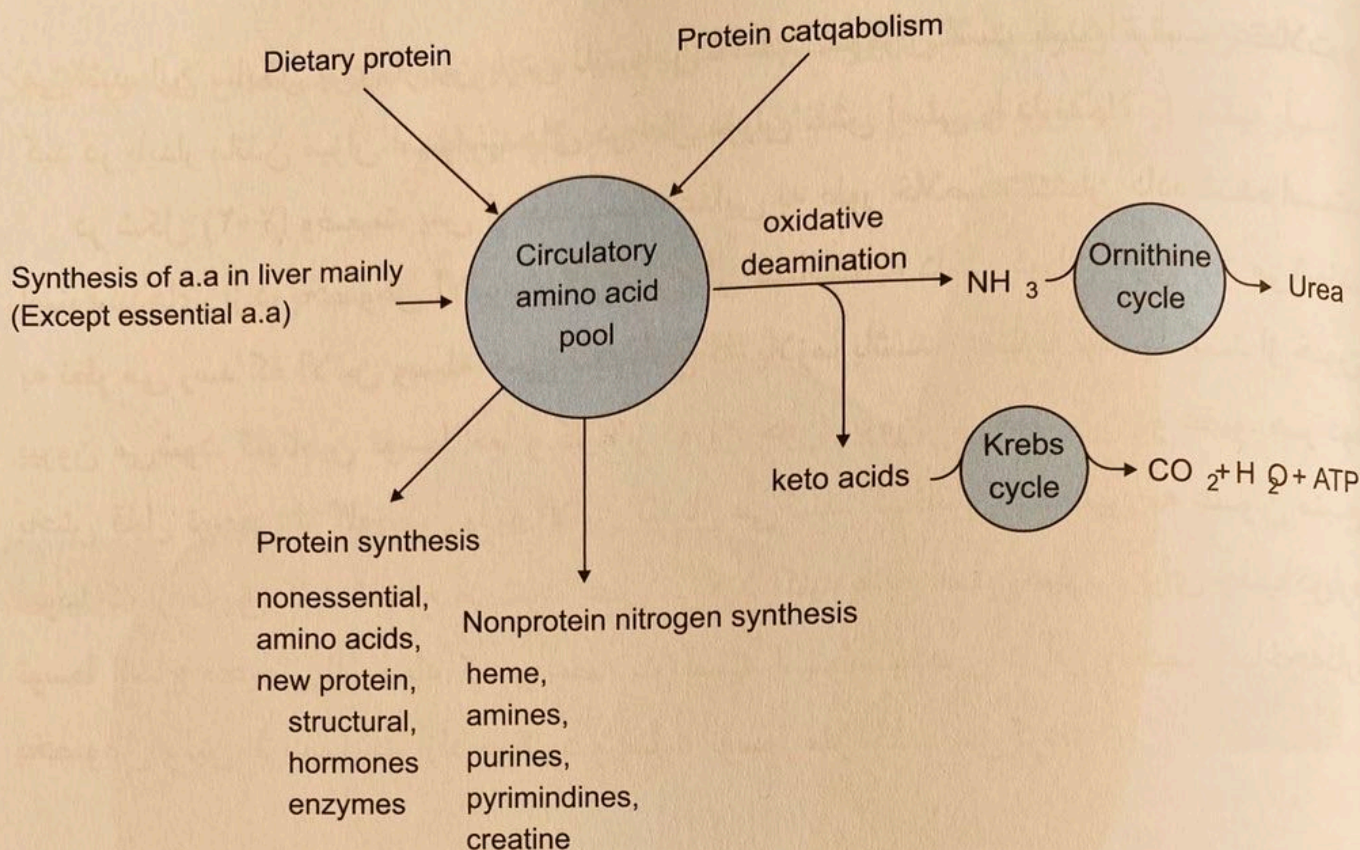
امینواسیدها بلوک‌های ساختمانی شرکت کننده در سنتز پروتین هستند. برخی از این بیومالیکول‌ها با دخول به مسیرهای میتابولیزمی مختلف در تولید ترکیبات اختصاصی نظیر هورمون‌ها، نوروترانسمیترها، پورفیرین‌ها و رنگدانه‌ها شرکت می‌کنند. تأمین امینواسیدها مورد نیاز بدن ممکن است از طریق تجزیه پروتین‌ها و یا سنتیز امینواسیدهای غیرضروری در داخل بدن صورت پذیرد. برخلاف کاربوهایدریت‌ها و اسیدهای شحمی که به ترتیب به صورت گلایکوجن و ترای گلیسرید در داخل بدن قابل ذخیره‌سازی هستند، امینواسیدها نمی‌توانند ذخیره شوند، لذا وقتی میزان امینواسیدها موجود در حجرات بیش از میزان مورد نیاز برای انجام فعالیت‌های اختصاصی است، مقادیر اضافی آنها وارد مسیرهای کتالولیزمی مختلف شده و جهت تولید انرژی و یا تولید گلوکوز و ترکیبات لیپیدی میتابولیز می‌گردند.

سه راه برای تولید امینواسیدها وجود دارد

۱) تجزیه پروتین های غذایی: امینواسیدها، بعد از جذب از امعأ از طریق ورید باب به جگر و سایر انساج انتقال می‌یابند.

۲) تجزیه پروتین‌های نسجی: اکثریت پروتین‌های انساج، هم پروتین‌های ساختمانی و هم پروتین‌های وظیفوی (شامل پروتین‌های پلازما) مداوم تخریب شده تا امینواسیدها را مثل امینواسیدهای که در دوران داخل شده اند آزاد نمایند.

۳) سنتیز در داخل بدن: انساج جگر امینواسیدها (به استثنأ امینواسیدهای ضروری) را به صورت دوام‌دار سنتیز می‌نماید. امینواسیدها از تمام این منابع باهم یکجا شده تا منبع عمومی امینواسیدها (general amino acid pool) را در بدن تشکیل دهند. تمام انساج به شمول غدوات داخلی و خارجی از منبع عمومی امینواسیدها برای سنتیز پروتین‌ها، انزایم‌ها و پروتین- هورمون‌ها استفاده می‌نمایند. امینواسیدها توسط حجرات با در نظر داشت ضرورت خاص شان، برای ترکیب ساختمان‌های حجروی و موادی که نیاز است، جذب می‌شوند.



شکل ۲-۱، منابع و موارد استفاده امینواسیدها

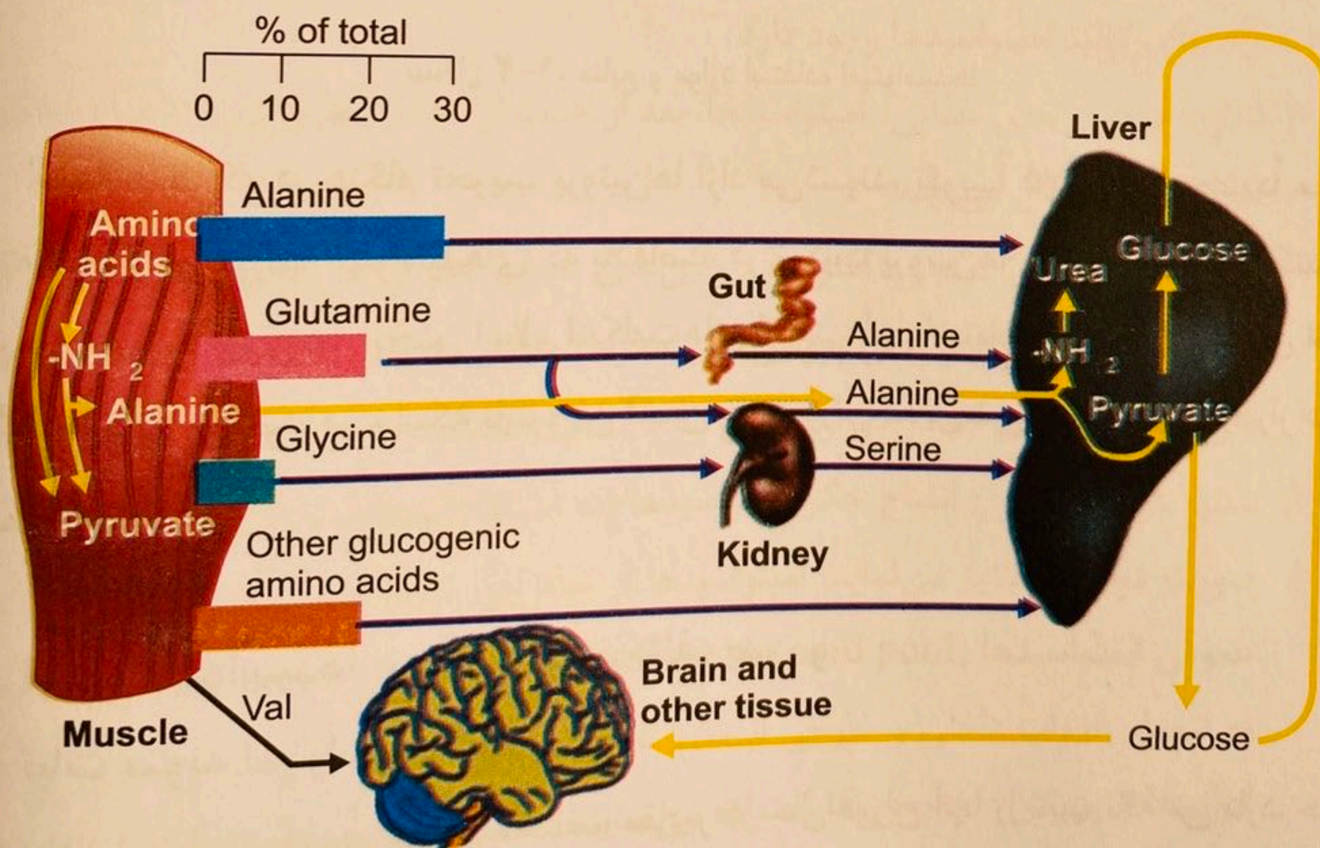
امینواسیدها که در هنگام تخریب پروتین‌ها آزاد می‌شوند، تقریباً ۷۵٪ آنها مجدداً مورد استفاده قرار می‌گیرند، امینواسیدهای که بلافاصله در ترکیب پروتین‌ها جدید شرکت نمی‌کنند به سرعت تخریب می‌گردند. بخش اعظم اسکلیت‌های کاربنی این امینواسیدها به واسطه‌های امفی بولیک تبدیل می‌شود، در حالیکه نایتروجن امین به یوره تبدیل‌می‌گردد و از راه ادرار دفع می‌شود.

تبادله امینواسیدها بین اعضای مختلف بدن و ثبات سویه امینواسیدهای دوران

تبادله امینواسیدها بین اعضای مختلف، مقادیر در حال دوران آنها را ثابت نگه می دارد. حفظ غلظت حالت ثابت امینواسیدهای پلازما در حال دوران، بین اوقات غذایی بستگی به تعادل بین آزاد شدن آنها از ذخایر پروتینی و استفاده آنها توسط انساج مختلف دارد. عضلات بیش از نصف ذخایر امینواسیدهای آزاد کل بدن را تشکیل می دهند و کبد جایگاه انزایم‌های یوره سایکل

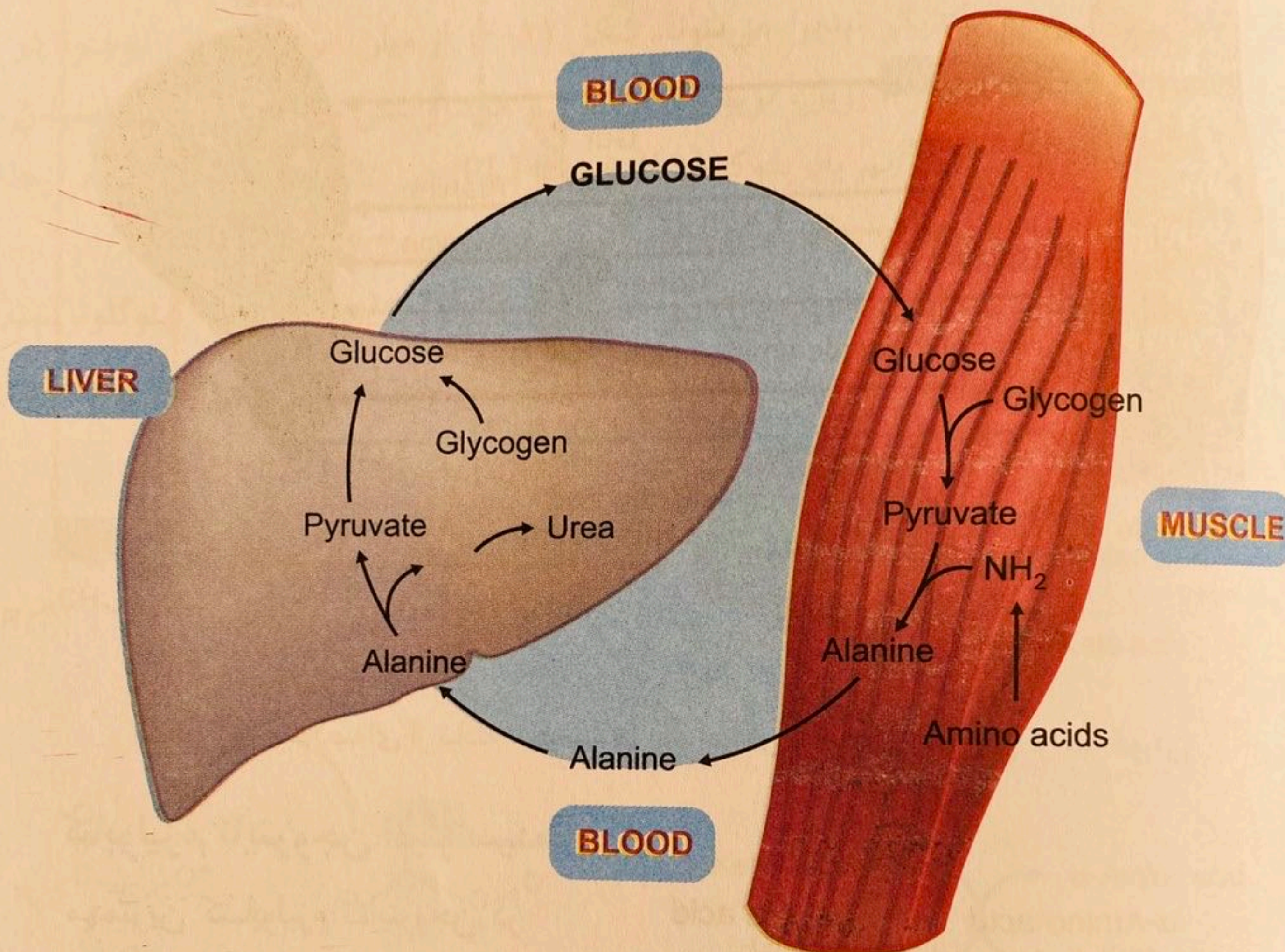
می‌باشد، این سایکل برای از بین بردن نایتروجن اضافی ضروری است. بدین ترتیب، عضلات و کبد در پایدار ماندن میزان امینواسیدهای در حال دوران نقش اصلی را دارند.

در شکل (۲-۲) وضعیت پس از جذب مواد غذایی به طور خلاصه نشان داده شده است. امینواسیدهای آزاد، بخصوص الانین و گلوتامین، از عضلات به داخل دوران خون آزاد می‌شوند. به نظر می رسد که الانین وسیله حمل نایتروجن در پلازما باشد، عمدتاً توسط کبد از خون بیرون می‌شود. گلوتامین توسط امعأ و کلیه از دوران خون بیرون می‌شود، این دو عضو، هر دو، بخش قابل توجهی از گلوتامین را به الانین تبدیل می‌کنند. گلوتامین همچنین به عنوان منبع امونیا که از طریق کلیه ها دفع می‌شود، عمل می‌کند. کلیه منبع اصلی سیرین برای جذب دوباره توسط انساج محیطی (از جمله کبد و عضلات) است. امینواسیدهای دارای زنجیر شاخچه‌دار، بخصوص والین، از عضلات آزاد می‌شود و اساساً توسط مغز جذب می‌گردند.



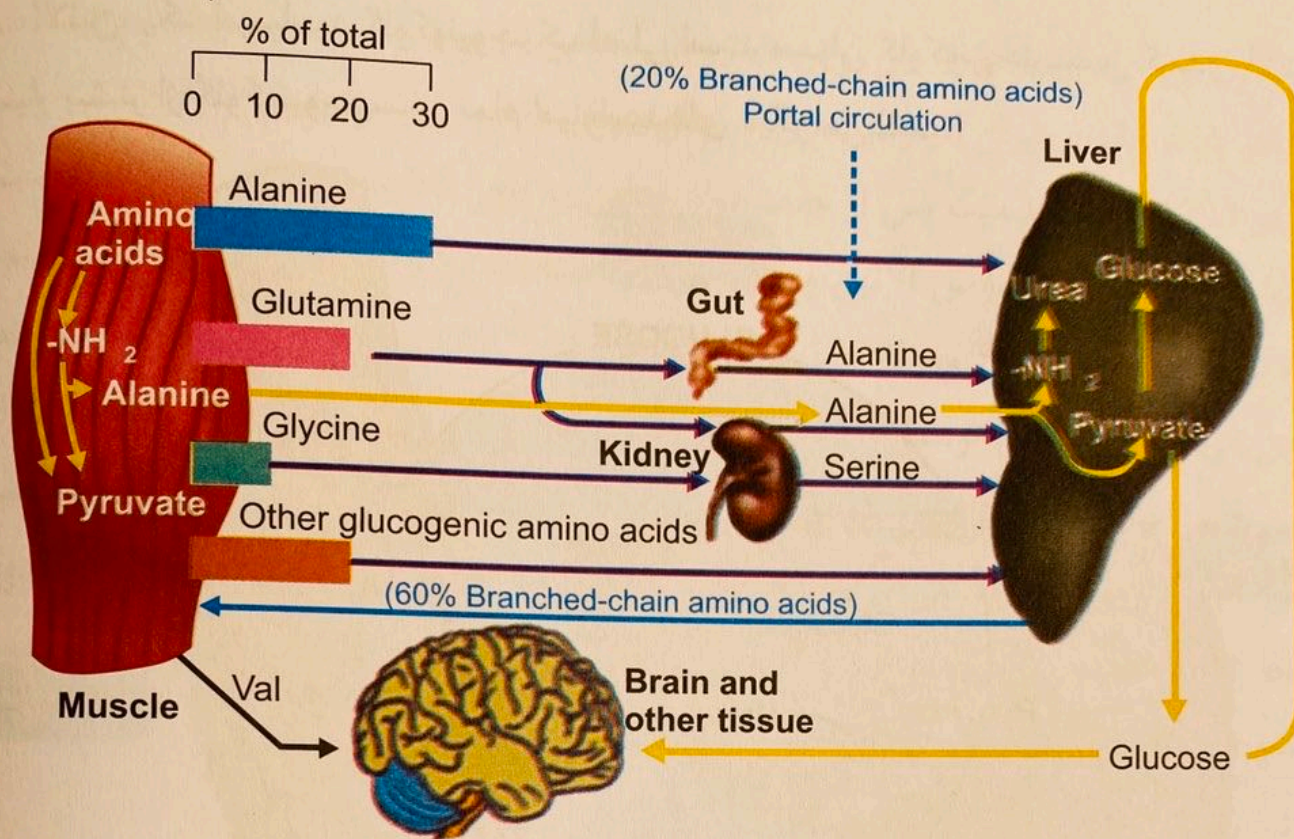
شکل۲-۲، تبادله امینواسیدهای بین اعضای بدن انسان سالم پس از غذا خوردن

الانین، یک امینواسید گلوکونیوجنیک اصلی است. میـزان گلوکونیوجنیـسس کبـدی الانـین بسیار بیشتر از گلوکونیوجنیسس تمام امینواسیدهای دیگر می‌باشد.



شکل ۲-۳، دور گلوکوز- الانین

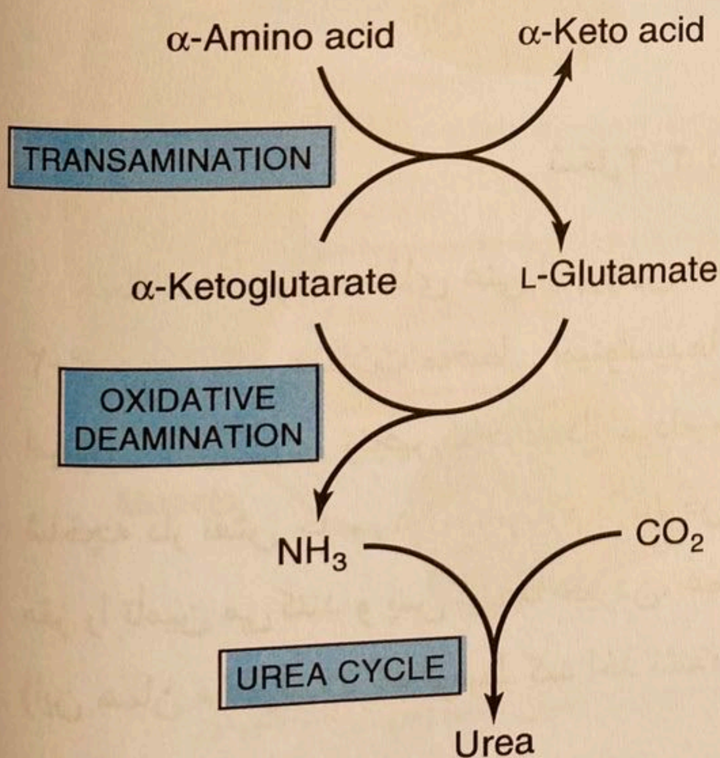
متعاقب یک وعده غذای غنی از پروتین، انساج امعأ، کلیه امینواسیدها را آزاد می‌سازند (شکل ۲-۴) در حالیکه عضلات محیطی امینواسیدها را از خون می‌گیرند. بـه صـورت عمـوم، عمـدتاً امینواسیدهای دارای زنجیر شاخچه دار تبادله می‌شوند. بدین ترتیب، امینواسیدهای دارای زنجیر شاخچه دار نقش خاص در میتابولیزم نایتروجن دارند، بشکل که در حالت گرسنگی، منبع انرژی مغز را تأمین می‌کنند و پس از غذا خوردن، عمدتاً به واسطه عضلات از خون گرفتـه مـی‌شوند (این همان مقداریست که توسط کبد اخذ نشده است).



شکل ۲–٤، خلاصه‌ای از تبادله امینواسیدها بین اعضای بدن بلافاصله پس از غذا خوردن

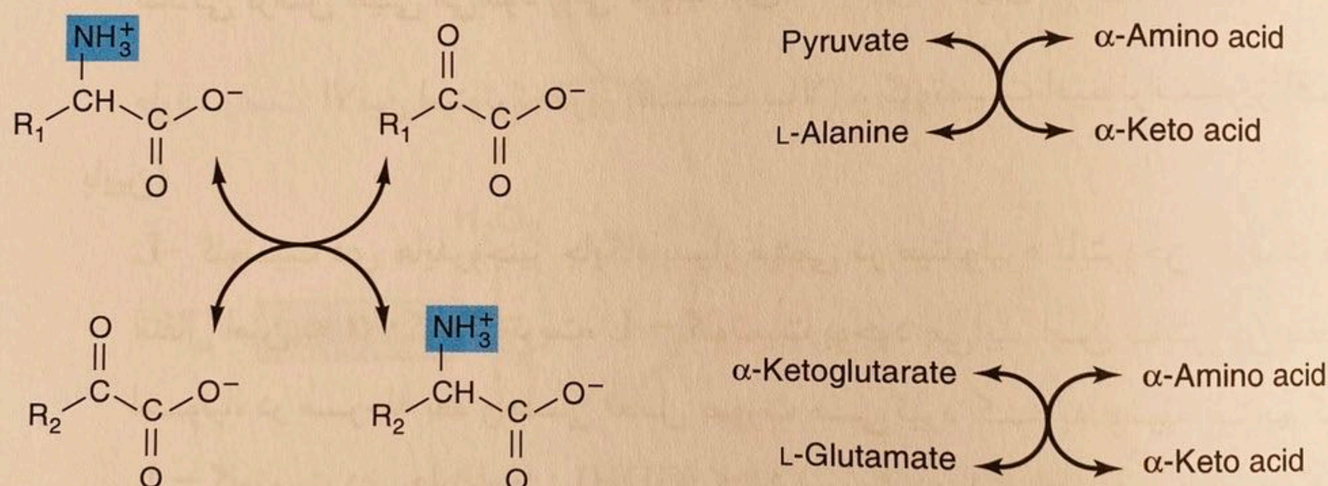
کتابولیزم نایتروجن امینواسیدها

مهمترین کتابولیزم نایتروجن در نزد انسان‌ها عبارت از جدا شدن نایتروجن امینواسیدها و تبدیل شدن آن به مالیکول‌های غیر سمی یوره می‌باشد که از طریق ادرار از بدن خارج می‌گردد. بیوسنتیز یوره در چهار مرحله انجام می‌شود(۱) ترانس امینشن،(۲) اوکسیدتیف دی امینشن گلوتمیت،(۳) انتقال امونیا و(۴) تعاملات یوره سایکل. شکل (۲–۵)



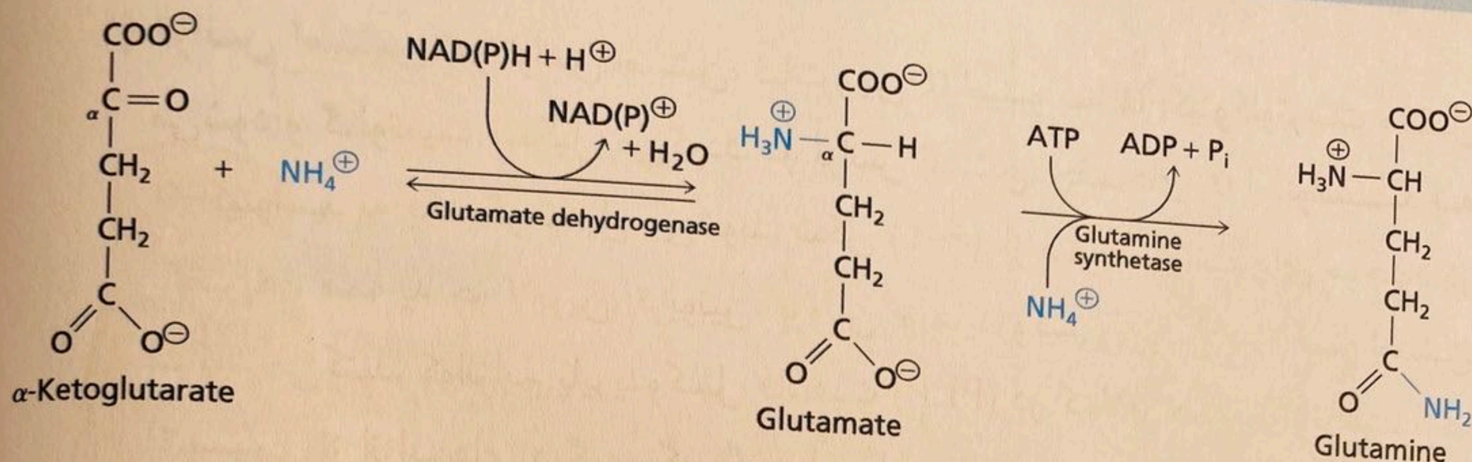
شکل ۲ – ۵، جریان کلی نایتروجن در کتابولیزم امینواسید

۱) ترانس امینشن: در ترانس امینشن، نایتروجن α امینو به α-کیتوگلوتریت منتقل می‌شود و گلوتمیت تشکیل می‌گردد. در ترانس امینشن، جفت‌های α امینواسید به α-کیتواسید به یکدیگر تبدیل می‌شوند. شکل (۲-۶). از میان امینواسیدهای موجود در پروتین‌ها، همه به جز لایزین، تریونین، پرولین، و هایدروکسی پرولین در ترانس امنیشن شرکت می‌کنند. کوانزایم پایریدوکسل فاسفیت (PLP) در کتالایز همه امینوترانسفریزها (و بسیاری از انزایم‌های دیگری که بالای امینواسیدها اثر می‌کنند) حضور دارد.
الانین- پایرووویت امینوترانسفریز(الانین امینوترانسفریز) و گلوتمیت- α- کیتوگلوتریت امینوترانسفریز (گلوتمیت امینوترانسفریز) انتقال گروپ های امین به پایرووویت (و تشکیل الانین) یا به α- کیتوگلوتریت (و تشکیل گلوتمیت) را به عهده دارند.



شکل ۲-۶، طرف چپ ترانس امینیشن

از آنجایی که الانین کبدی نیز یکی از سبستریت‌های گلوتمیت امینوترانسفریز محسوب می‌شود، همه نایتروجن امین حاصله از امینواسیدهای که تحت ترانس امینشن قرار می‌گیرند، می‌توانند در گلوتمیت جمع شوند، این عملیه درسایتوزول حجرات کبدی صورت می گیرد، اهمیت این مسئله از آن‌رو است که L – گلوتمیت وارد میتوکاندریا شده و تنها امینواسیدی است که در انساج پستانداران با سرعت قابل ملاحظه‌ای دچار اوکسیدتیف دی امینشن می‌شود و یون امونیم را برای سنتیز یوره آزاد می‌کند. بنابرین تشکیل امونیا از گروپ‌های α – امین عمدتاً از طریق نایتروجن α- امین L – گلوتمیت صورت می گیرد.



شکل ۲-۷، تعامل L- گلوتمیت دی‌هایدروجنیز

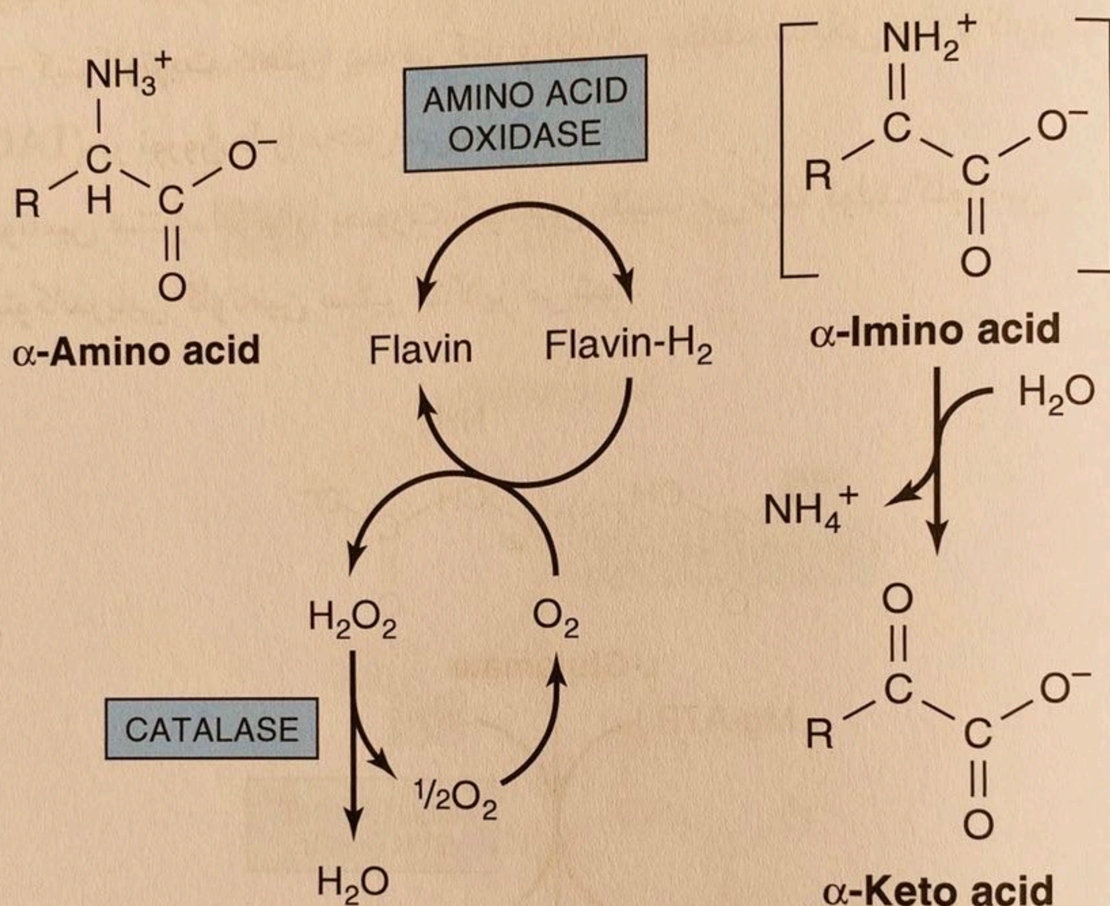
ترانس امینشن منحصر به گروپ های α- امین نیست. گروپ δ- امین اورنیتین نیز به سادگی ترانس امینی می‌شود (ولی گروپ‌های ε- امین لایزین چنین نیست).

طرف راست: الانین امینوترانسفریز (قسمت بالا) و گلوتمیت امینوترانسفریز (قسمت پایین)

L- گلوتمیت دی هایدروجنیز جایگاه بسیار مهمی در میتابولیزم نایتروجن دارد. در نتیجه انتقال امین به α- کیتوگلوتریت، L – گلوتمیت بوجود می‌آید. این نایتروجن بصورت امونیا، در مرحله بعد و طی تعامل صورت می‌گیرد که به وسیله انزایم کبدی L – گلوتمیت دی هایدروجنیز (GDH) کتالایز می‌گردد. این انزایم می‌تواند از NAD^+ یا $NADP^+$ استفاده کند. تبدیل نایتروجن α- امین به امونیا از طریق عمل هماهنگ گلوتمیت امینوترانسفریز و GDH، غالباً (ترانس دی امینشن) خوانده می‌شود. فعالیت GDH کبدی بصورت الوستریک، به وسیله ATP، GTP و NADH نهی می‌شود و به وسیله ADP افزایش می یابد. تعامل که به وسیله GDH کتالایز می‌شود به راحتی قابل برگشت است و در بیوسنتیز امینواسید نیز نقش دارد.

۲) اوکسیدتیف دی امینشن: امینواسید اوکسیدیزها نیز نایتروجن را بصورت امونیا حذف می‌کنند. هرچند که نقش فزیولوژیک L- امینواسید اوکسیدیزهای موجود در کبد و کلیه هنوز معلوم نشده است، ولی این انزایم‌ها امینواسیدهای را به یک α- امینواسید تبدیل

می‌کنند که پس از آزاد کردن یک یون امونیم، به یک α-کیتواسید تبدیل می‌شود. فلاوین ارجاع شده، به وسیله اکسیجن مولیکول مجدداً اکسیدایز می‌شود و هایدوجن پراکساید به‌وجود می‌آورد که سپس به وسیله کتالایز (Catalase) به اکسیجن و آب تجزیه می‌گردد.

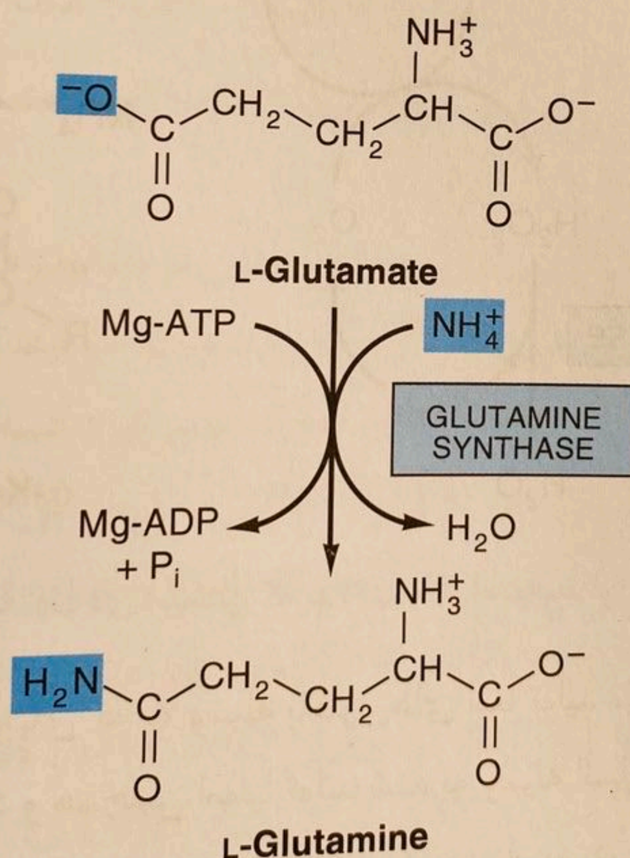


شکل ۲-۸، اوکسیدتیف دی امینیشن که به وسیله L- امینواسید اوکسیدیز کتالایز می‌شود.

۳) انتقال امونیا: امونیای که به وسیله باکتری‌های امعأ تولید می‌شود و وارد جریان خون ورید باب می‌گردد و همچنین امونیا تولید شده به وسیله انساج، توسط کبد به سرعت از جریان خون خارج شده و به یوره تبدیل می‌گردد. بنابرین در شرایط طبیعی فقط مقادیر اندکی امونیا (۱۰-۲۰ میکروگرام فی دیسی لیتر) درخون محیطی یافت می‌شوند. این امر اهمیت بسیار زیادی دارد، چون امونیا برای دستگاه اعصاب مرکزی سمی است. اگر جریان خون باب از کبد عبور نکند و آن را دور بزند، ممکن است سطح امونیا در جریان خون سیستمیک تا حد سمی بالا برود. این حالت در اختلال شدید وظیفه کبد و یا هنگامی که اتصالات جانبی میان وریدهای سیستمیک و ورید باب به‌وجود می‌آیند مثلاً

در سیروز – رخ می‌دهد. علایم مسمومیت با امونیا عبارتند از لرزش مخصوص به نام Flapping Tremor، مغشوش شدن تکلم و رویت و در حالت شدید سبب کوما و مرگ می‌شود. امونیا می‌تواند برای مغز سمی باشد و این امر تا حدودی به آن دلیل است که امونیا با α- کیتوگلوتریت تعامل می‌کند و گلوتریت بوجود می‌آورد. در نتیجه، سطح α- کیتوگلوتریت کاهش پیدا می‌کند و این امر وظیفه سایکل ترای کاربوکسیلیک اسید (TAC) در نورون‌ها را مختل می‌نماید.

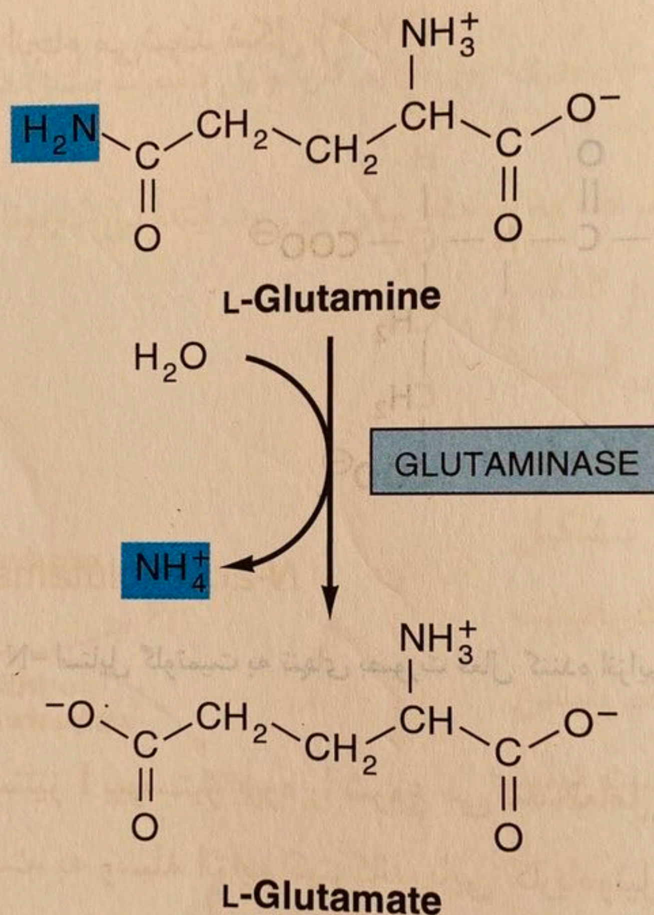
گلوتامین سنتیز، امونیا را بصورت گلوتامین تثبیت می‌کند. تولید گلوتامین به وسیله انزایم میتوکاندریایی گلوتامین سنتیز کتالایز می‌شود.



شکل ۲-۹، تعامل گلوتمیت سنتیز قویاً به نفع سنتیز گلوتامین پیش می‌رود.

از آنجا که سنتیز رابطه امايد با هایدرولیز ATP به ADP و Pi تکمیل می‌شود، این تعامل قویاً به نفع تشکیل گلوتامین پیش می‌رود. یکی از وظایف اصلی گلوتامین، به دام انداختن و نگه‌داشتن امونیا به شکل غیر سمی است. گلوتامینیز و اسپاراجینیز، گلوتامین و

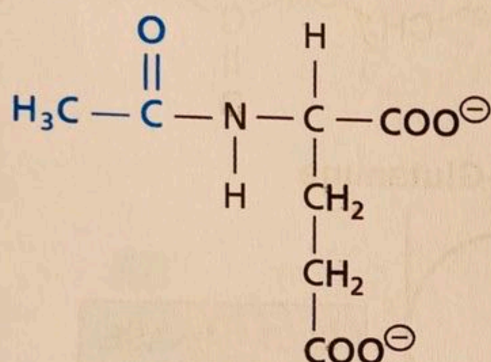
اسپاراجین را دی‌امینی می کنند. گلوتامین سنتیز نقش اصلی در دی‌توکسی فیکیشن امونیا، جریان تبادله نایتروجن بین اعضای بدن و هوموستاز اسید و قلوی دارد.
آزاد شدن هایدرولیتک نایتروجن امایدی گلوتامین بصورت امونیا، که به وسیله گلوتامینیز کتالایز می‌شود، قویاً به نفع تشکیل گلوتامین است. کمبود نادر گلوتامین سنتیز در نوزادان باعث آسیب شدید مغزی، ناتوانی چند عضو و مرگ می‌شود.



شکل ۲-۱۰، تعامل گلوتامینیز اساساً به گونه‌ای برگشت ناپذیر و در جهت تشکیل گلوتمیت و NH_4^+ پیش می‌رود.

٤) **تعاملات یوره سایکل:** یوره محصول نهایی اصلی کتابولیزم نایتروجن در انسان است. سنتیز یک مول یوره به ۳ مول ATP و یک مول از هر کدام از ترکیبات یون امونیم و نایتروجن α امینو- اسپرتیت نیاز دارد. تعاملات که در شکل (۲-۱۷) شماره‌گذاری شده اند به وسیله پنج انزایم کتالایز می‌شوند. از شش امینواسید که در این تعامل شرکت می‌کنند، N- استایل گلوتمیت به تنهای بصورت فعال کننده انزایم عمل می‌کند. سایر این امینواسیدها، حامل اتم‌های هستند که در نهایت به یوره تبدیل می‌شوند. مهم‌ترین

وظیفه میتابولیک اورنیتین، سیترولین، و ارجنینوسوکسینیت در پستانداران، سنتیز یوره است. چون اورنیتین مصرف شده در تعامل ۲ مجدداً در تعامل ۵ تولید می‌شود، بنابرین هیچ یک از امینواسیدهای اورنیتین، سیترولین، ارجنینوسوکسینیت، یا ارجنین، طی این تعاملات نه تولید می‌شوند نه مصرف، ولی در این تعاملات یون امونیم، CO_2، ATP، و اسپرتیت مصرف می‌گردند. تعداد از تعاملات سنتیز یوره در ماتریکس میتوکاندریا و بقیه آنها در سایتوزول انجام می‌شوند شکل (۲-۱۷).



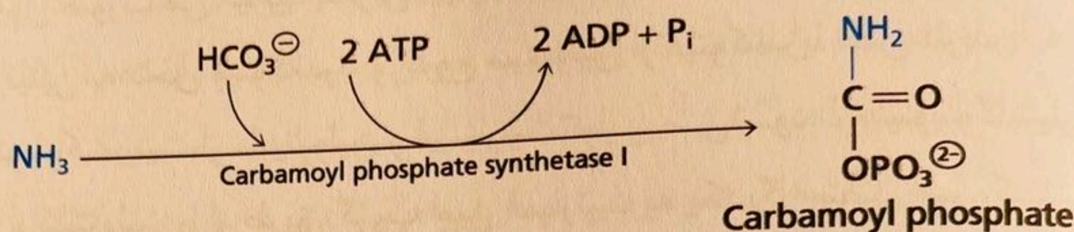
N-acetylglutamate

شکل ۲-۱۱، N- استایل گلوتمیت به تنهای بصورت فعال کننده انزایم عمل می کند.

کارباموئیل فاسفیت سنتیز I بیوسنتیز یوره را شروع می‌کند. تعامل ترکیب CO_2، و ATP و تشکیل کارباموئیل فاسفیت، به وسیله انزایم میتوکاندریایی کارباموئیل فاسفیت سنتیز I کتالایز می‌شود. یک شکل سایتوزولی از این انزایم، به نام کارباموئیل فاسفیت سنتیز II، به جای امونیا از گلوتامین به عنوان دهنده نایتروجن استفاده می‌کند و در بیوسنتیز پایریمیدین نقش دارد.

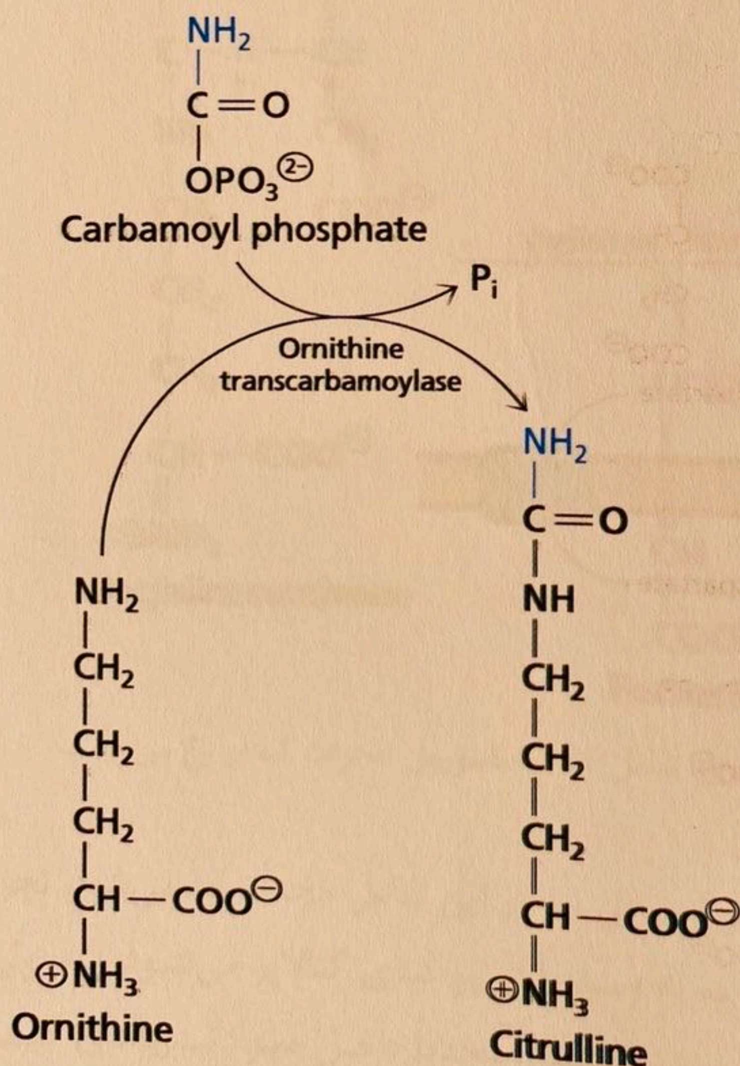
کارباموئیل فاسفیت سنتیز I انزایم محدود کننده سرعت در سایکل یوره است و فقط در حضور فعال‌کننده الوستریک خود، یعنی N- استایل گلوتمیت فعال می‌شود، که میل اتصال این انزایم را به ATP افزایش می دهد. تشکیل یک مول کارباموئیل فاسفیت به دو مول ATP نیاز دارد. یک ATP به عنوان دهنده فوسفوریل برای تشکیل رابطه مرکب اسید انهایدریت متعلق به کارباموئیل فاسفیت عمل می‌کند. تبدیل ATP دوم به AMP و پیروفاسفیت، نیروی محرک برای سنتیز رابطه اماید در کارباموئیل فاسفیت را فراهم می‌کند. سایر محصولات عبارتند از دو

مول ADP و یک مول پیروفاسفیت.



شکل ۲-۱۲، مرحله اول تشکل یوری، رول انزایم کارباموئیل فاسفیت سنتیزI دربیوسنتیز کارباموئیل فاسفیت

این تعامل به صورت مرحله به مرحله پیش می‌رود. ابتدا بی کاربونات با ATP تعامل می‌کند و کاربونیل فوفسفیت و ADP بوجود می آورد. سپس امونیا جایگزین ADP می‌شود و کاربامیت و اورتوفاسفیت تشکیل می‌گردد. در مرحله بعد کاربامیت به وسیله ATP دوم فوسفوریلیشن می‌شود و کارباموئیل فاسفیت تولید می‌کند.

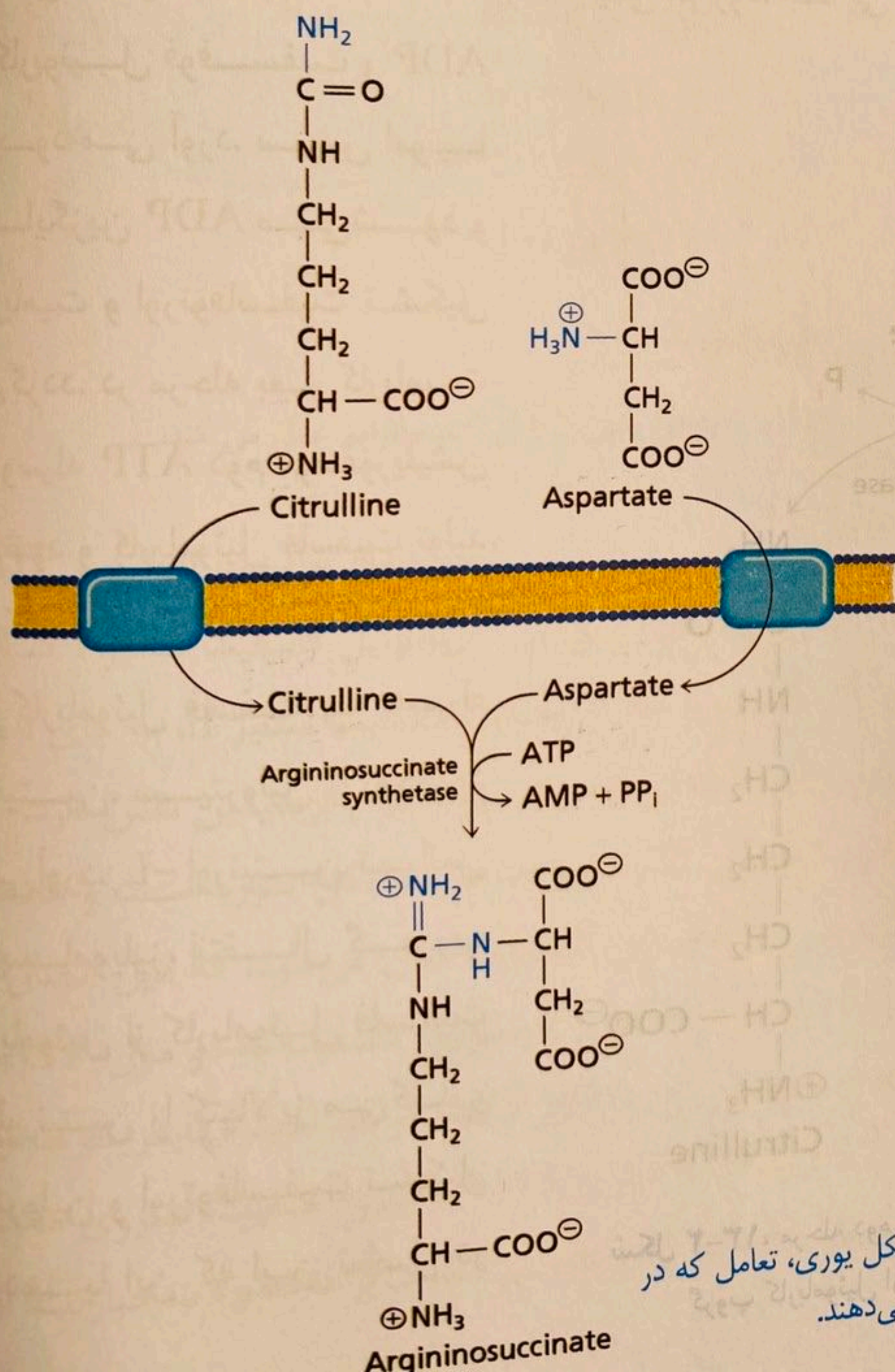


شکل ۲-۱۳، مرحله دوم تشکل یوری، سنتیز سیترولین با انتقال گروپ کارباموئیل از کارباموئیل فاسفیت به اورنیتین

کارباموئیل فاسفیت به همراه اورنیتین، سیترولین را بوجود می‌آورد. L- اورنیتین ترانس کارباموییلیز، انتقال گروپ کارباموئیل از کارباموئیل فاسفیت به اورنیتین را کتالایز می‌کند و سیترولین و اورتوفاسفیت تشکیل می‌دهد. با این که این تعامل در

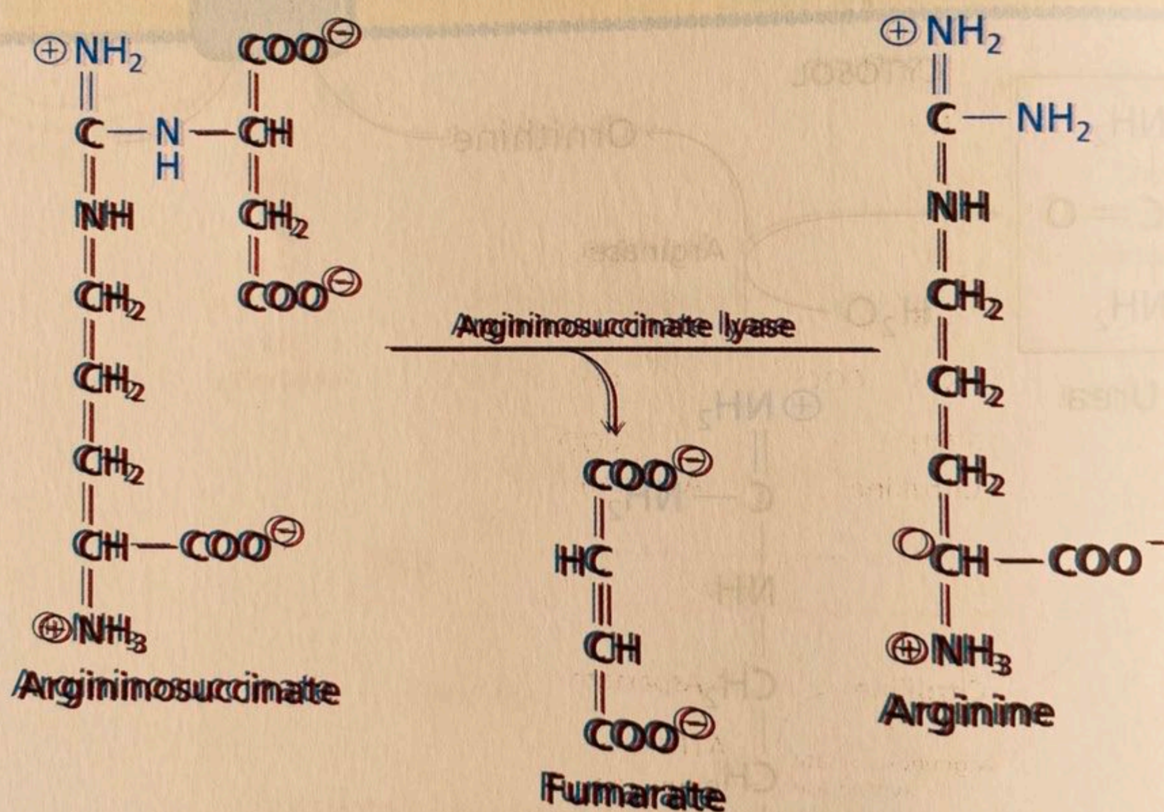
ماتریکس میتوکاندریا انجام می‌شود، ولی تشکیل اورنیتین و همچنین میتابولیزم بعدی سیترولین در سایتوزول صورت می گیرند. بنابرین سیستم‌های انتقال‌دهنده در غشای داخلی میتوکاندریا در دخول اورنیتین به داخل میتوکاندریا و خروج سیترولین از میتوکاندریا نقش دارند.

ارجنینوسوکسینیت از سیترولین و اسپارتیت تولید می‌شود. ارجنینوسوکسینیت سنتیز، اسپارتیت و سیترولین را از طریق گروپ امین اسپارتیت به یکدیگر متصل می کند. و به این ترتیب نایتروجن دوم یوره را می‌سازد. این تعامل به ATP نیاز دارد و سیترولیل – AMP بصورت واسطه ای در آن ساخته می‌شود. در مرحله بعد با قرار گرفتن اسپارتیت به جای AMP، ارجنینوسوکسینیت تشکیل می‌گردد.



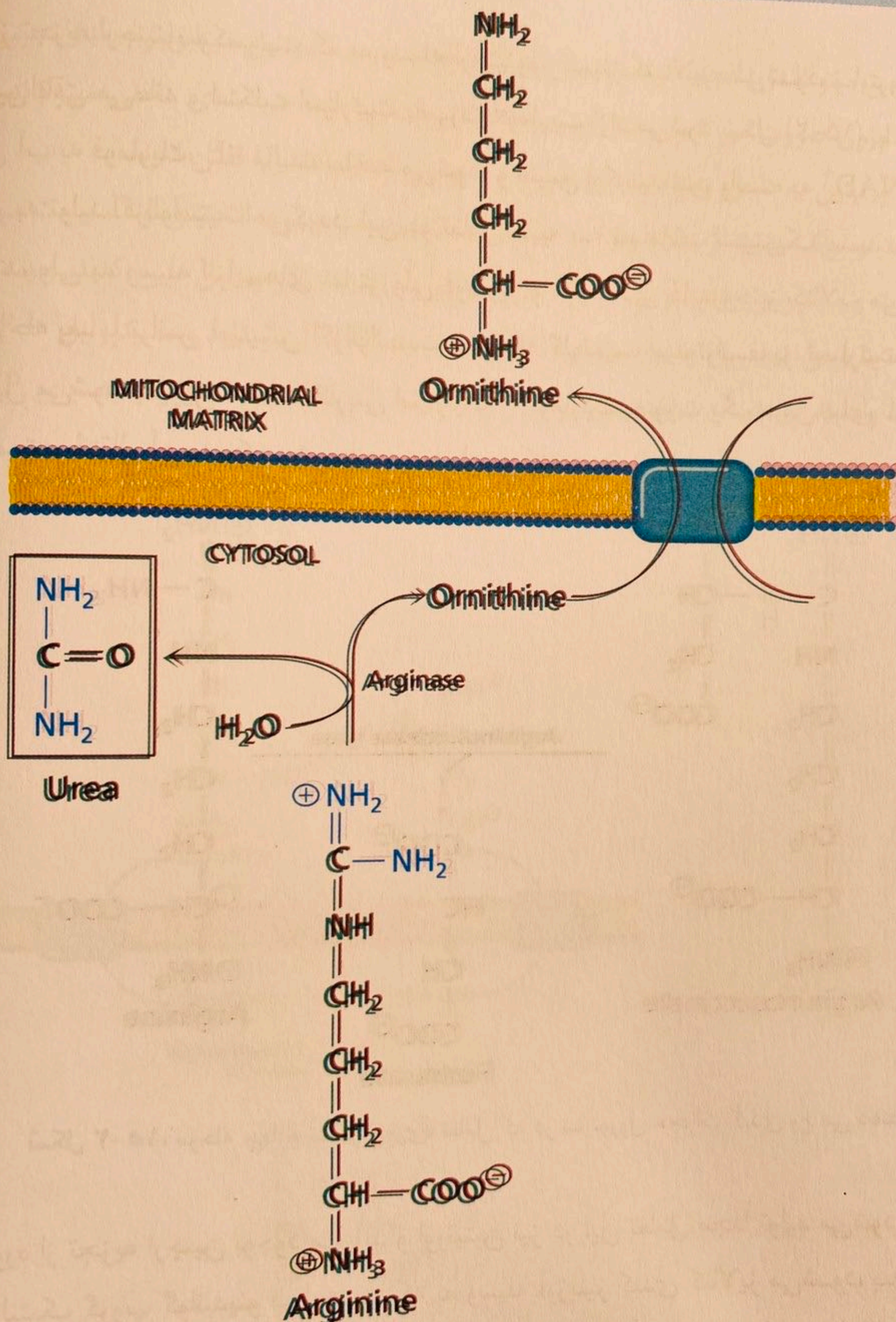
شکل ۲-۱٤، مرحله سوم تشکل یوری، تعامل که در سایتوزول حجرات کبدی رخ می‌دهند.

از تجزیه ارجنینوسوکسینیت که به وسیله ارجنینوسوکسینز کتالایز می‌شود، نایتروجن در ارجنین باقی می‌ماند و اسکلت اسپارتیت بصورت فوماریت آزاد می‌شود شکل (۲-۱۵). با اضافه شدن آب به فوماریت، L- مالیت ساخته می‌شود، و سپس اوکسیدیشن وابسته به NAD^+ مالیت منجر به تولید اگزالواستیت می‌گردد. این دو تعامل شبیه به تعاملات سیتریک اسید سایکل هستند، ولی به وسیله انزایم‌های سایتوزولی فوماریز و مالیت دی هایدروجنیز کتالایز می‌شوند. در مرحله بعد با ترانس امینیشن اگزالواستیت به وسیله گلوتمیت امینوترانسفریز، اسپارتیت مجدداً تشکیل می‌شود. بنابرین اسکلت کاربنی اسپارتیت – فوماریت بصورت یک حامل برای نایتروجن گلوتمیت و انتقال آن به یک پیش‌ساز یوره عمل می‌کند.

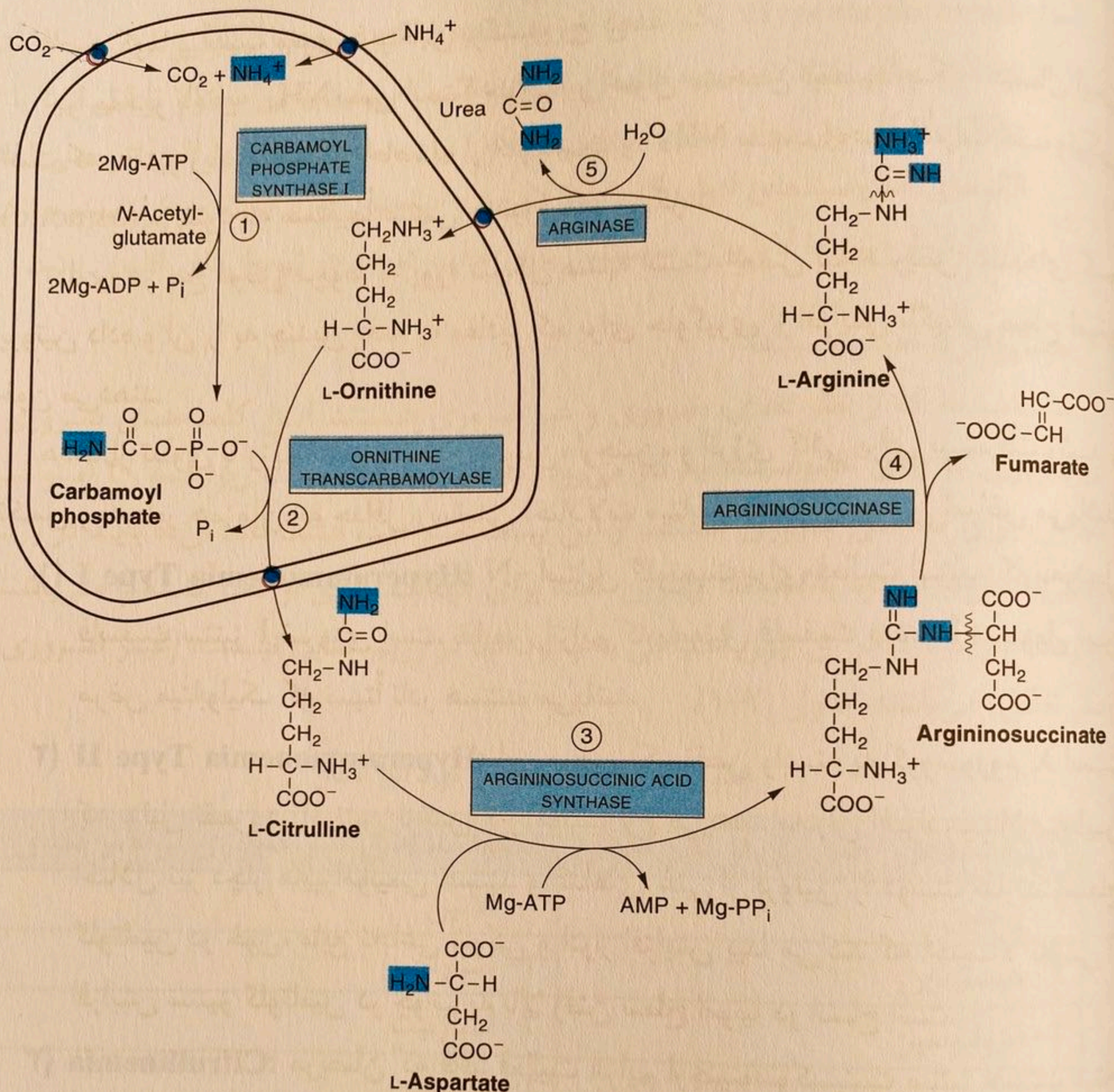


شکل ۲-۱۵، مرحله چهارم تشکل یوری، تعامل که در سایتوزول حجرات کبدی رخ می دهند.

یوره از تجزیه ارجنین بوجود می آید و اورنیتین نیز در این تعامل مجداً تولید می‌شود. تجزیه هایدولیتیک گروپ گوانیدینو در ارجنین، که به وسیله آرژینیز کبدی کتالایز می‌شود، به تولید یوره منجر می‌گردد. محصول دیگر این تعامل، اورنیتین، مجدداً داخل میتوکاندریاهای کبدی می‌شود تا دور دیگری از سنتیز یوره را پشت سر بگذراند.



تشکل ۲-۱٦، مرحله پنجم تشکل یوری، تعامل که در سایتوزول حجرات کبدی رخ می‌دهند.



شکل ۲-۱۷، تعاملات و واسطه‌های بیوسنتیز یوری

امراض مربوط به یوره سایکل

سنتیز یوره در کبد راه اصلی برداشت NH_4^+ است. اختلال در سنتیز کارباموئیل فاسفیت یا هر کدام از چهار مرحله دیگر یوره سایکل، نتایج تخریب کننده دارد، زیرا راه دیگری برای سنتیز یوره وجود ندارد. تمامی اختلالات یوره سایکل منجر به افزایش NH_4^+ در خون (Hyperammonemia) می‌شوند. برخی از این اختلالات جنیتکی یک یا دو روز بعد از تولد با ایجاد خواب‌آلودگی و استفراغ دورهای آشکار می‌شوند. ممکن است متعاقب این علایم،

بلافاصله کوما و آسیب مغزی غیر قابل برگشت رخ دهد.

چرا مقادیر بالای NH_4^+ سمی است؟ جواب این سوال مشخص نیست. یک احتمال این است که مقادیر زیاد گلوتامین حاصله از گلوتمیت و NH_4^+ سبب ایجاد اثرات اسموتیکی (osmotic) می‌شود که مستقیماً منتهی به تورم مغز می‌گردد.

تداوی هر پنج مرض مربوط به یوره سایکل مشابه است، یعنی به مریض غذاهای کم پروتین داده و آن را به چندین دفعه به مقادیر کم برای جلوگیری از افزایش ناگهانی سطح امونیا خون می‌دهند.

هدف از تداوی با رژیم غذایی، تأمین پروتین، ارجنین، و انرژی کافی برای پیشرفت رشد و تکامل و به طور همزمان، به حداقل رسانیدن اختلالات میتابولیک مرتبط با این امراض می‌باشد.

۱) **Hyperammonemia Type I:** N- استایل گلوتمیت برای فعالیت انزایم کارباموئیل فاسفیت سنتیز I ضروری است. نقایص انزایم کارباموئیل فاسفیت سنتیز I مسوول این مرض میتابولیک که نسبتاً نادر هستند، می‌باشد.

۲) **Hyperammonemia Type II:** این مرض یک نقص وابسته به کروموزوم X است که بدلیل نقص در اورنتین ترانس کارباموئیلیز رخ می‌دهد. مادران افراد مبتلا به این اختلال نیز دچار هایپرامونیمی هستند و غذاهای غنی از پروتین را دوست ندارند. سطح گلوتامین در خون، مایع نخاعی شوکی و ادرار افزایش پیدا می‌کند که احتمالاً ناشی از افزایش سنتیز گلوتامین در جواب به بالا رفتن سطح امونیا در انساج است.

۳) **Citrullinemia:** مریضان که فاقد فعالیت انزایم ارجنینوسوکسینیت سنتیز هستند مبتلا به مرض سیترولینمیا می‌شوند، که با افزایش سطح سیترولین پلازما و مایع نخاع شوکی همراه است و روزانه ۱-۲ گرام سیترولین از بدن دفع می‌گردد.

٤) **Argininosuccinic Acidurea:** این مرض همراه با افزایش سطح ارجنینوسوکسینیت در خون، مایع نخاعی شوکی و ادرار، با موهای شکننده و بافه‌ای همراه است (Trichorhexis nodosa). دو نوع با شروع زودرس و با شروع دیررس از این مرض شناخته شده است. نقص میتابولیک در ارجنینوسوکسینیز است. تشخیص داخل رحمی با نمونه گیری از خون بند ناف یا انساج مایع امنیوتیک و اندازه‌گیری فعالیت ارجنینوسوکسینیز در کریوات سرخ امکان‌پذیر است.

۵) **Hyperargininemia:** یک نقص اتوزوم outosomal مغلوب در جین ارژینیز است. برخلاف سایر اختلالات یوره سایکل، اولین علایم هیپرارجنینمی معمولاً تا قبل از ۲ یا ۴ سالگی آشکار نمی‌شوند. سطح ارجنین در خون و مایع نخاعی شوکی افزایش می‌یابد. الگوهای امینواسیدهای ادرار، که شبیه لایزین- سیستین یوره است، ممکن است حاکی از رقابت ارجنین با لایزین و سیستئین برای جذب دوباره در تیوبول‌های کلیوی باشد.

میتابولیزم امینواسیدها

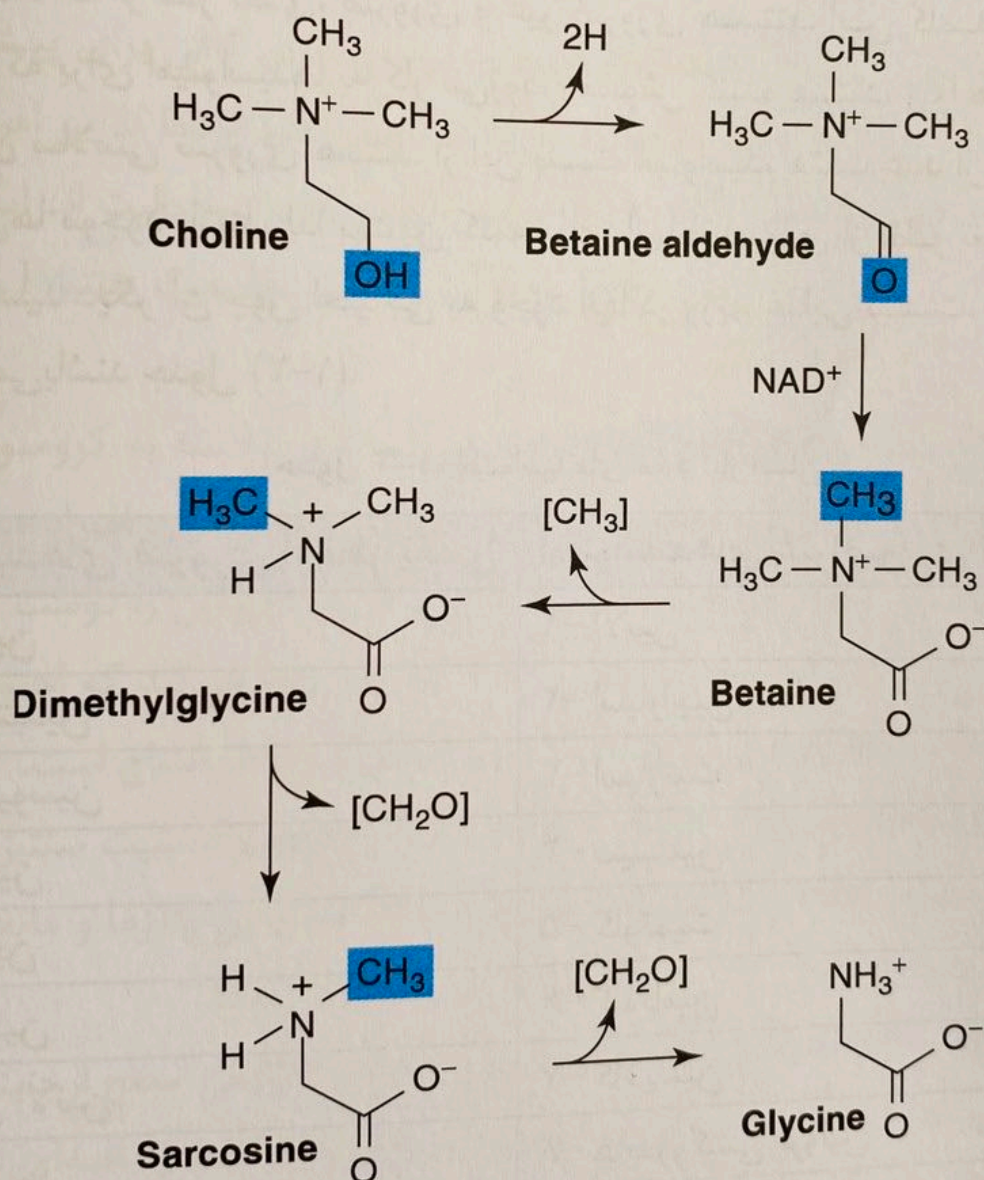
امینواسیدها که از نظر تغذی، ضروری و غیر ضروری هستند. این کلمه‌های ضروری و غیرضروری که برای امینواسیدها به کار می‌رود، مغشوش کننده هستند، زیرا همه ۲۰ امینواسید متداول، برای سلامتی ضروری هستند. از این بیست امینواسید، هشت عدد آن‌ها باید در رژیم غذایی انسان‌ها موجود باشند، لذا بهترین کلمه برای آنها (ضروری از نظر تغذی) می‌باشند، دوازده امینواسید دیگر آن چون احتیاجی به وجود آنها در رژیم غذایی نیست، (غیر ضروری از نظر تغذی) می‌باشند جدول (۲-۱).

جدول ۲-۱، امینواسیدهای مورد نیاز انسان

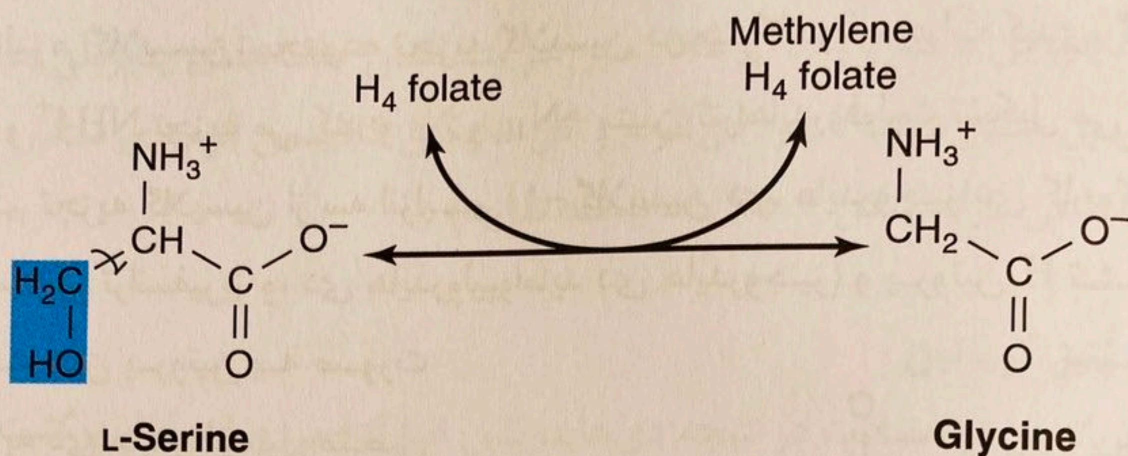
امینواسیدهای ضروری از نظر تغذی	امینواسیدهای غیر ضروری از نظر تغذی
۱- ارجنین	۱- الانین
۲- هیستیدین	۲- اسپاراجین
۳- ایزولیوسین	۳- اسپارتیت
۴- لیوسین	۴- سیستئین
۵- لایزین	۵- گلوتمیت
۶- متیونین	۶- گلوتامین
۷- فنیل الانین	۷- گلایسین
۸- تریونین	۸- هایدروکسی پرولین
۹- تریپتوفان	۹- هایدروکسی لایزین
۱۰- والین	۱۰- پرولین
	۱۱- سیرین
	۱۲- تایروزین

۱-گلایسین

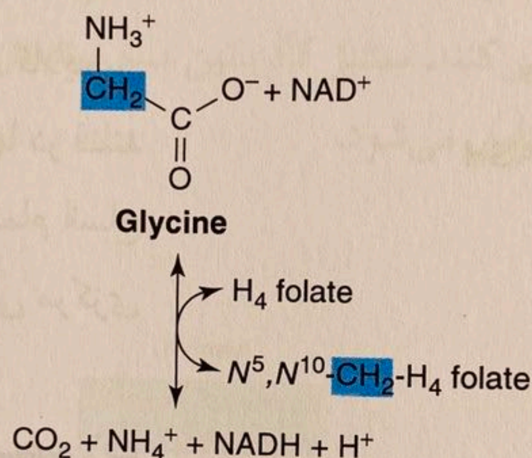
بیوسنتیز گلایسین: گلایسین امینوترانسفریز ها می توانند سنتیز گلایسین را از گلای اوکسیلیت (glyoxylate) و گلوتمیت (glutamate) یا از الانین کتالایز کنند. برخلاف اکثر تعاملات امینوترانسفریز، این تعامل قویاً به نفع سنتیز گلایسین پیش می‌رود. سایر روش‌های مهم تولید گلایسین در پستانداران عبارتند از تولید گلایسین از کولین و از سیرین می‌باشد شکل (۲-۱۸، ۲-۱۹).

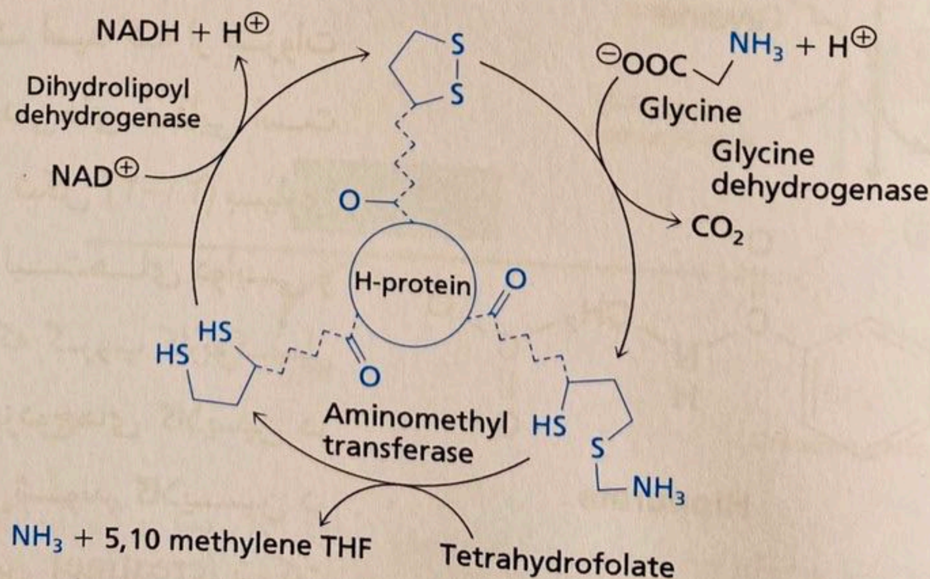


شکل ۲-۱۸، تشکیل گلایسین از کولین. انزایم هایی که تعاملات نشان داده شده را کتالایزمی‌کنند بترتیب عبارتند از: کولین دی هایدروجنیز، بتائین دی‌هایدروجنیز، بتائین- هوموسیستئین N – میتایل ترانسفریز، سارکوزین دی‌میتایلیز و سازکوزین اوکسیدیز



شکل ۲-۱۹، تعامل سیرین هایدروکسی میتایل ترانسفریز که به سادگی برگشت‌پذیر است.

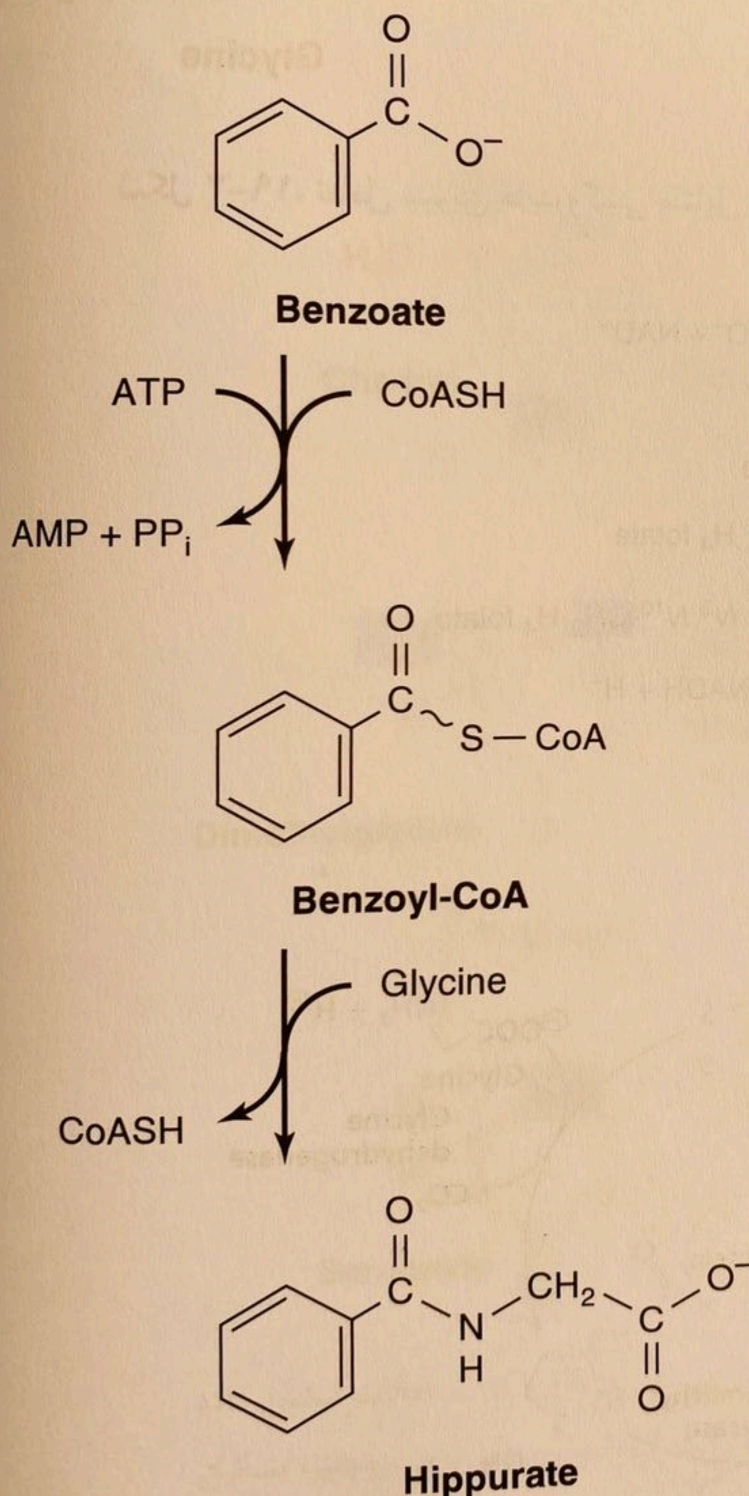




شکل ۲-۲۰، سیستم تجزیه گلایسین در میتوکاندریاهای کبدی

کتابولیزم گلایسین: مجموعه تجزیه گلایسین در میتوکاندریا حجرات کبدی، گلایسین را به CO_2 و $NH4^+$ تجزیه می کند و N_5 و N_{10}– متیلن تتراهایدروفولیت تشکیل می دهد. سیستم تجزیه گلایسین از سه انزایم (۱- گلایسین دی هایدروجنیز(دی کاربوکسلیشن)، ۲- امینومیتایل ترانسفیریز و، دی هایدرولیپوامايد دی هایدروجنیز) و پروتین H تشکیل شده است، که این پروتین به صورت کوولانت به دی هایدرولیپوئیل متصل است. در هایپرگلایسیمیا غیر کیتونی (nonketotic hyperglycemia) که یک خطای ولادی در تجزیه گلایسین می باشد و در حال حاضر تنها در فنلند دیده می‌شود، گلایسین در تمام انساج بدن از جمله در سیستم عصبی مرکزی ذخیره می‌شود.

تبدیل گلایسین به محصولات خاص: متابولیت‌ها و ادویه که بصورت مزدوج‌های منحل در آب گلایسین دفع می‌شوند عبارت از گلایکو کولیک اسید و هیپوریک اسید که از بنزوات که یکی از افزودنی‌های غذایی است ساخته می‌شود. شکل (۲-۲۱) بسیاری از ادویه، متابولیت‌های دوایی و ترکیبات دیگر که گروپ کاربوکسیل دارند بصورت مزدوج‌های گلایسین در ادرار دفع می‌شوند. گلایسین در ساختمان کریاتین (creatine) شرکت

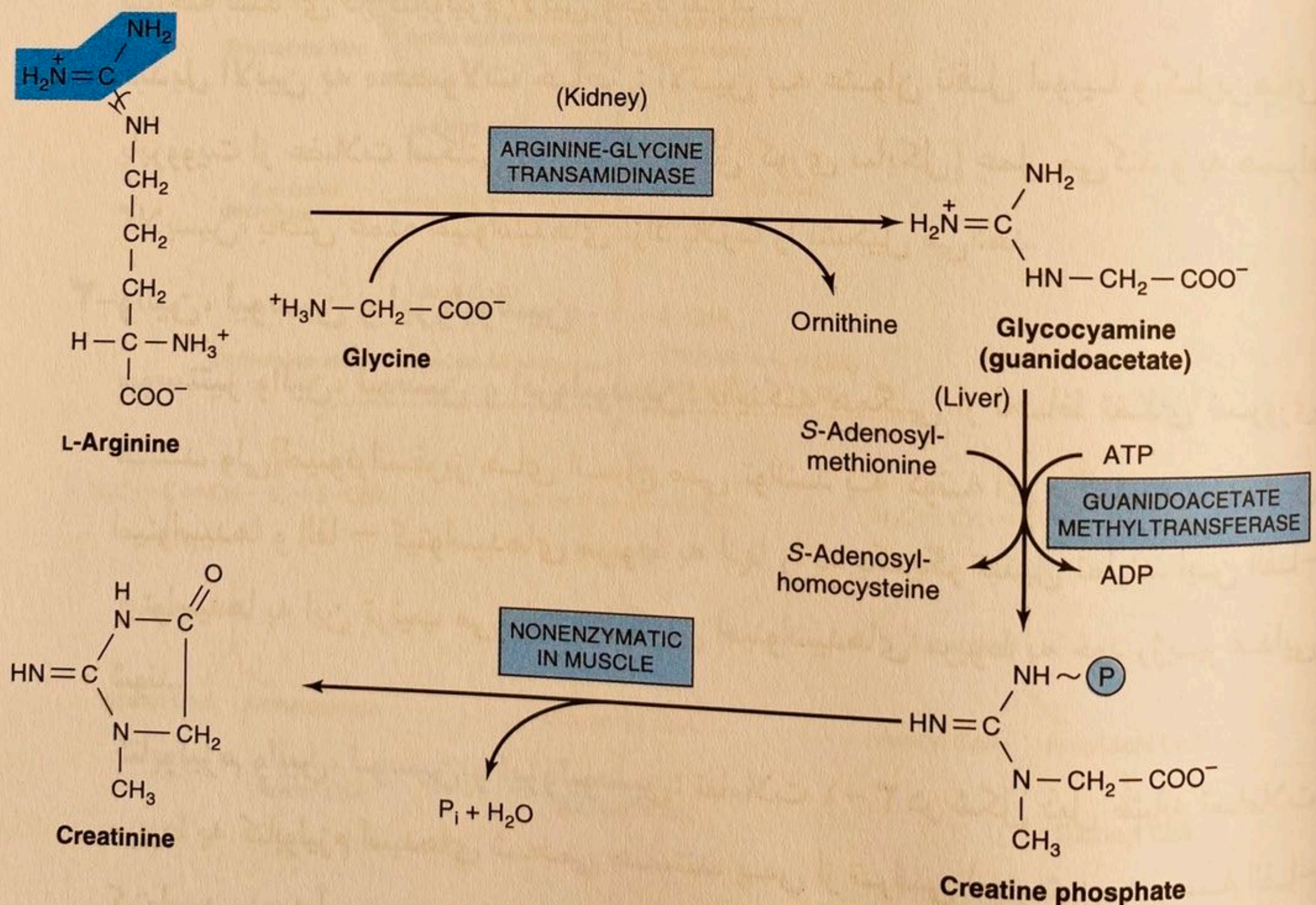


شکل ۲-۲۱، بیوسنتز هیپوریت

می‌کند و نایتروجن و کـاربن الفـای گلایـسین در سـاختمان حلقـه‌هـای پـایرولی (pyrrole) و کاربن‌های پل متلین Heme وارد می‌شوند و کل مالیکول گلایسین اتوم‌های شـماره ۴، ۵، و ۷ پیورین ها را می‌سازد. (شکل ۲-۶۴ را ملاحظه نمایید)

سنتیز کریاتین

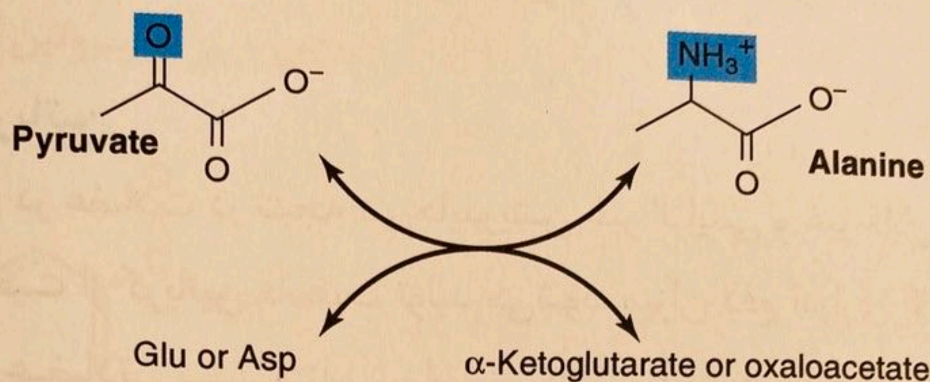
کریاتینین در عضلات در نتیجه دی‌هایدریشن غیر انزایمی و غیر قابل برگشت و از دست دادن فاسفیت از کریاتین فاسفیت تولید می‌شود. میزان دفع ادراری ۲۴ ساعته کریاتینین با فعالیت عـضلاتی بـدن متناسـب اسـت. گلایـسن، ارجنـین، و متیـونین در بیوسـنتیز کـریاتین شرکت مـی‌کنند. سنتیز کاآریاتین بـا میتلیشن گـوانیدواستیت بـه وسیلـه s- ادنوزیل متیونین کامل می‌شود.



شکل ۲-۲۲، بیوسنتیز و میتابولیزم کریاتین و کریـاتینین، تبـدیل گلایـسین و گـروپ ارژنـین بـه کریـاتین و کریاتین فاسفیت

۲-الانین

بیوسنتیز الانین: از ترانس امینیشن پایرووویت، الانین درست می‌شود.



شکل ۲-۲۳، تشکیل الانین به وسیله ترانس امینیشن پایرووویت

کتابولیزم الانین: ترانس امینیشن الانین به تشکیل پایرووویت منجر می‌شود. هیچ نقص شناخته شده ای در کتابولیزم الانین وجود ندارد.

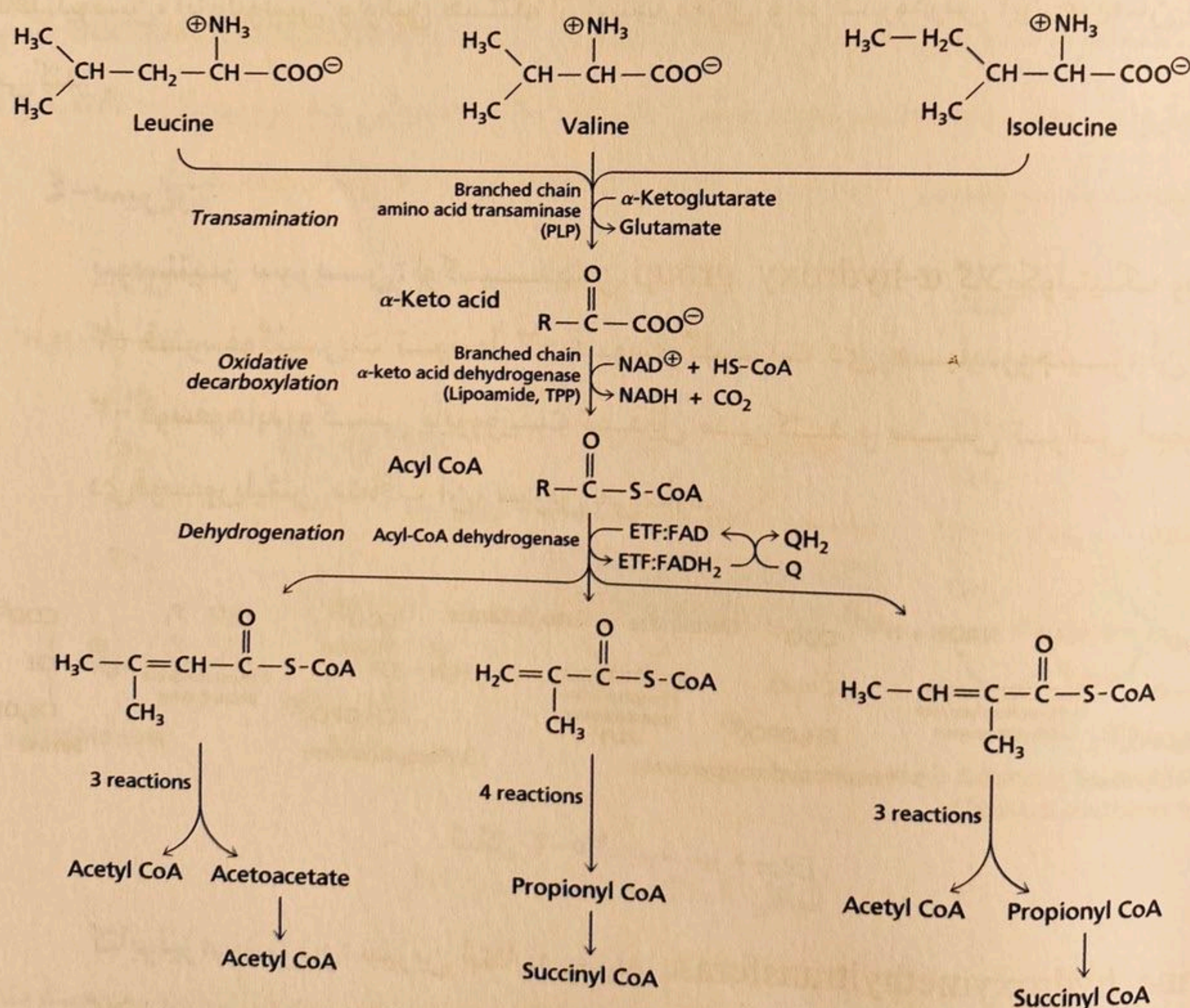
تبدیل الانین به محصولات خاص: الانین به عنوان ناقل امونیا و کاربن‌های پایرووویت از عضلات اسکلتی به کبد (از طریق کوری سایکل) عمل می‌کند و به همراه گلایسین، بخش عمده امینواسیدهای آزاد پلازما را تشکیل می‌دهد.

۳-والین، لیوسین و ایزولیوسین

بیوسنتیز والین، لیوسین و ایزولیوسین: بااینکه همگی از لحاظ تغذی ضروری هستند، ولی امینوترانسفریز های انساج می توانند به گونه ای برگشت پذیر این امینواسیدها و الفا – کیتواسیدهای مربوط به آنها را به یکدیگر تبدیل نمایند. این الفا-کیتواسیدها به این ترتیب می‌توانند جایگزین امینواسیدهای مربوط به خود رژیم غذایی شوند.

کتابولیزم والین، لیوسین و ایزولیوسین: تعاملات ۱- ۳ در شکل ذیل مشابه تعاملات مربوط به کتابولیزم اسیدهای شحمی هستند. پس از ترانس امینیشن، هر سه الفا-کیتواسید بوجود آمده، به وسیله انزایم میتوکاندریایی الفا- کیتواسید دی‌هایدروجنیز با زنجیره منشعب، تحت اکسیداتیف دی کاربوکسیلیشن قرار می‌گیرند. این کمپلکس انزایمی

چند واحدی که متشکل از یک دیکاربوکسیلیز، یک ترانس اسیلیز و یک دی‌هایدرولیپوئیل دی‌هایدروجنیزاست، بسیار شبیه به پایرووویت دی‌هایدروجنیز است. تنظیم این کمپلکس انزایمی نیز مشابه پایرووویت دی هایدروجنیز است، به این ترتیب که با فوسفوریلیشن غیرفعال و با دی‌فوسفوریلیشن، دوباره فعال می‌شود. تعامل ۳ مشابه دی‌هایدروجنیشن شحمی اسایل – کو A تیواسترها است. در ایزووالریک اسیدمیا (Isovaleric acidmia)، خوردن غذاهای غنی از پروتین سطح ایزووالریت را بالا می‌برد، ایزووالریت محصول دی‌اسایلیشن ایزووالریل – کو A است.

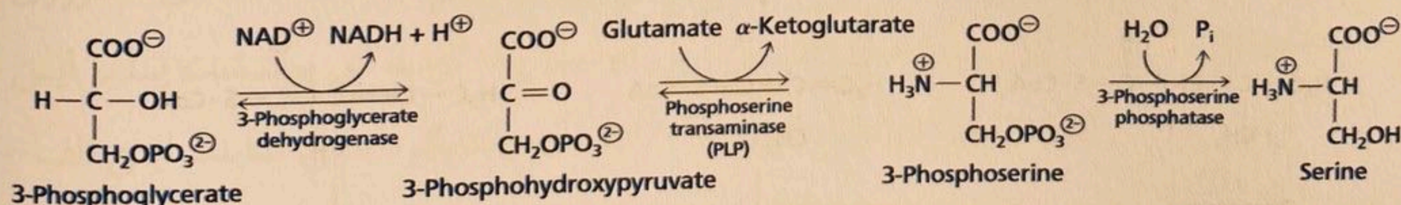


شکل ۲-۲۴، سه تعامل ابتدایی همسان در کتابولیزم لیوسین، والین و ایزولیوسین

اختلالات میتابولیک مربوط به کتابولیزم امینواسیدهای به زنجیر منشعب: بوی ادرار در مریضان maple syrup urine disease (branched chain ketonuria)، همان گونه که از اسم آن پیـــدا است، شبیه به بوی شکر سوخته است. نقـص بیوشیمیایی در ایـــن مرض به α-keto acid decarboxylase complex مربوط است شکل (۲-۲۴، تعامل۲) در این مرض سـطح لیوسـین، ایـزو لیوسـین، والـین، الفـا- کیتواسـید و (الفـا- هایدوکـسی اسـیدها (الفـا- کیتواسیدهای ارجاع شده) در پلازما و ادرار افزایش پیدا می‌کند. میکانیزم مسمومیت با این مواد مشخص نشده است. برای تشخیص سریع، مخصوصاً قبل از یـک هفتگـی، از تجزیـه انزایمـی استفاده می‌شود. جابجا شدن سریع پروتین‌های معمولی غذا با مخلـوطی از امینواسـیدهای کـه فاقد لیوسین، ایزولیوسین و والین هستند، از آسیب مغزی و مرگ زودرس این مریضان جلوگیری می‌کند.

٤-سیرین

بیوسنتیـز سیریـــن: اوکسیـــدیشن α-hydroxy group گلایکولیتیـک وسطـی ۳- فـوسفوگلیسریت تـوسط ۳- فـوسفوگلیسریت دی هـــایدروجنیــز، آن را بـــه ۳- فوسفوهایدروکـسی پایروویـت تبـدیل مـی‌کنـد و سـپس تـرانس امینیـشن و دی‌فوسفوریلیشن متعاقب آن، سیرین می‌سازد.

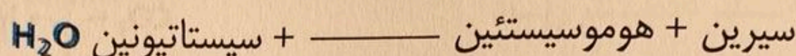


شکل ۲-۲۵، بیوسنتیز سیرین

کتابولیزم سیرین: سیرین ابتدا به وسیله serine hydroxymethyltransferase بـه گلایسین تبدیل می‌شود و سپس ادامه کتابولیزم آن مشابه گلایسین است (شکل۲-۱۹).

تبدیل سیرین به محصولات خاص: سیرین در بیوسنتیز اسفینگوزین و همچنـین در ساخت پیورین‌ها و پایریمیدین‌ها شرکت می‌کند و کاربن‌های شماره ۲ و ۸ در پیورین‌ها

و گروپ میتایل در تایمین را تأمین می‌کند. تبدیل سیرین به هوموسیستئین توسط cystathionine β-synthase کتالایز می‌شود.

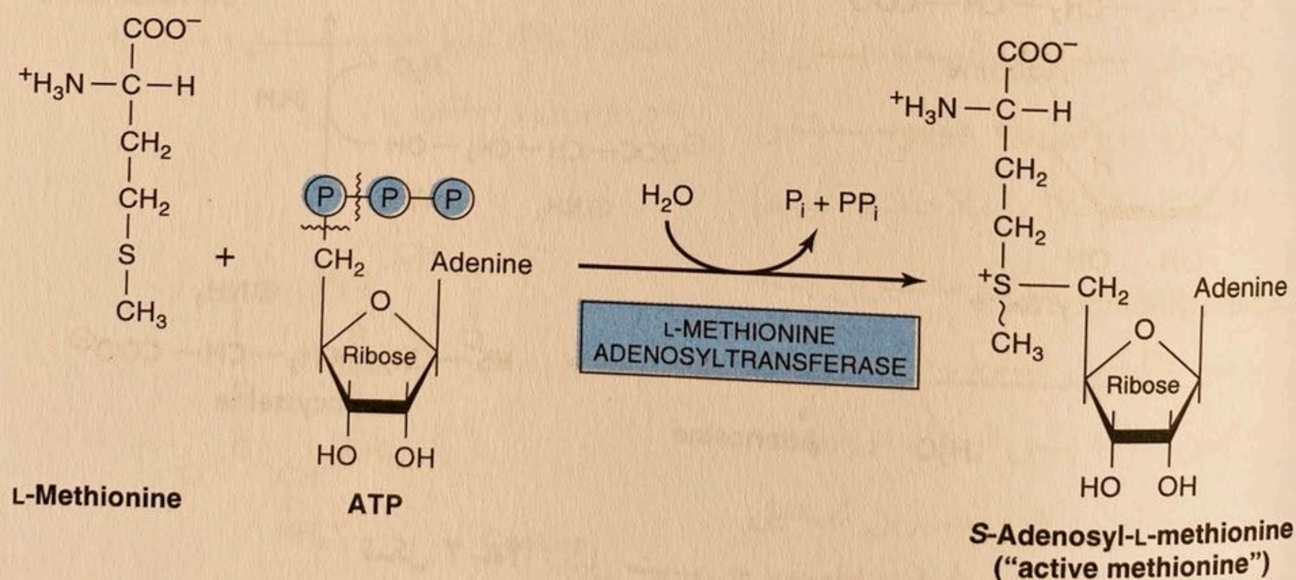


شکل ۲-۲۶، سنتیز cystathionine

۵-متیونین

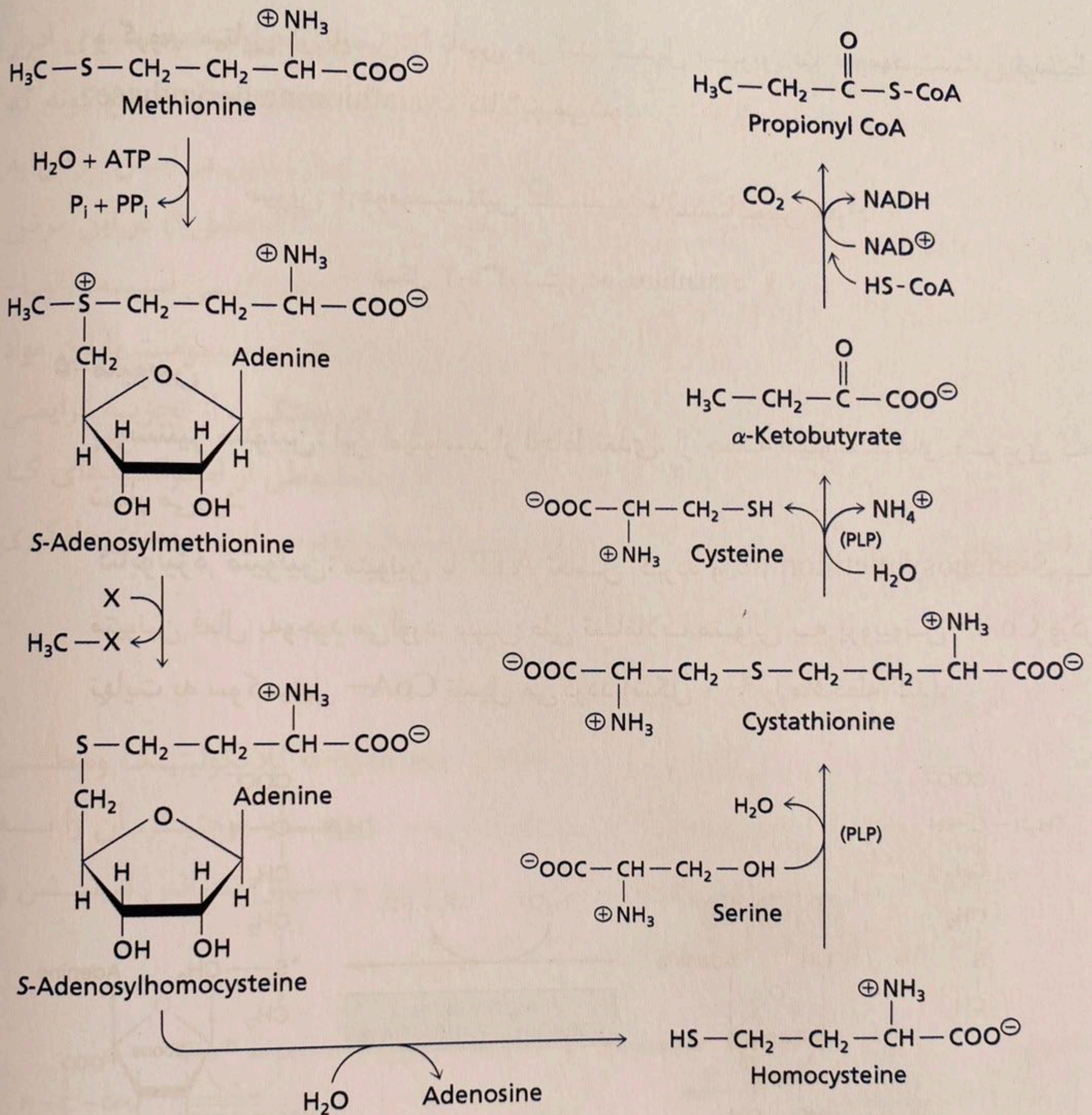
بیوسنتیز متیونین: این امینواسید از لحاظ تغذی، از جمله امینواسیدهای ضروری به شمار می‌رود.

کتابولیزم متیونین: متیونین با ATP تعامل کرده و S-adenosylmethionine، یا متیونین فعال به‌وجود می‌آورد. سپس طی تعاملات متوالی به پروپیونل- CoA و در نهایت به سوکسینیل –CoA تبدیل می‌گردد (شکل ۱-۹ را ملاحظه کند).



شکل ۲-۲۷، تشکیل متیونین فعال

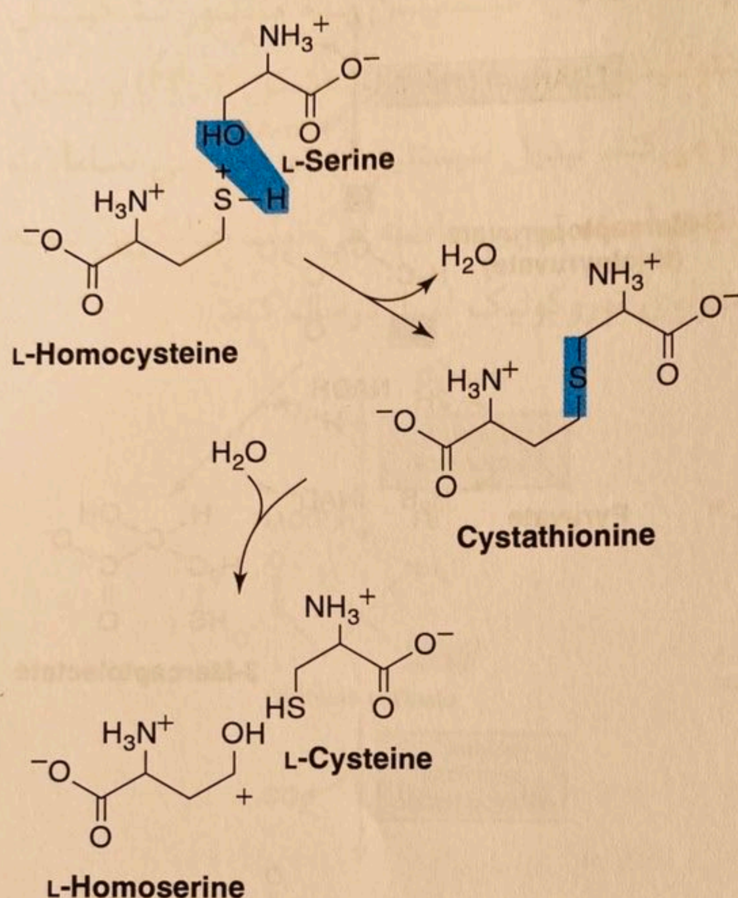
تبدیل متیونین به محصولات خاص: سرنوشت اصلی غیر پروتینی متیونین عبارت از تبدیل آن به S-adenosylmethionine می‌باشد، که منبع اصلی گروپ‌های میتایل در بدن است.



شکل ۲-۲۸، تبدیل متیونین به پروپیونیل- کوA

S-adenosylmethionine از متیونین و ATP سنتیز می‌شود، کتالایزور این تعامل، متیونین ادنوزیل ترانسفریز (MAT) است (شکل۲-۲۷). در بدن انسان سه ایزوانزایم MAT وجود دارد (MAT-1 و MAT-3 در کبد و MAT-2 در انساج غیر کبدی). اگر چه hypermethioninemia می‌تواند در نتیجه کاهش شدید فعالیت MAT-1 و MAT-3 رخ

بدهد، ولی اگر مقدار از فعالیت این دو ایزوانزایم باقی‌مانده باشد و فعالیت MAT-2 طبیعی باشد، غلظت زیاد متیونین در انساج، سنتیز مقادیر کافی S-adenosylmethionine را تضمین خواهد کرد.

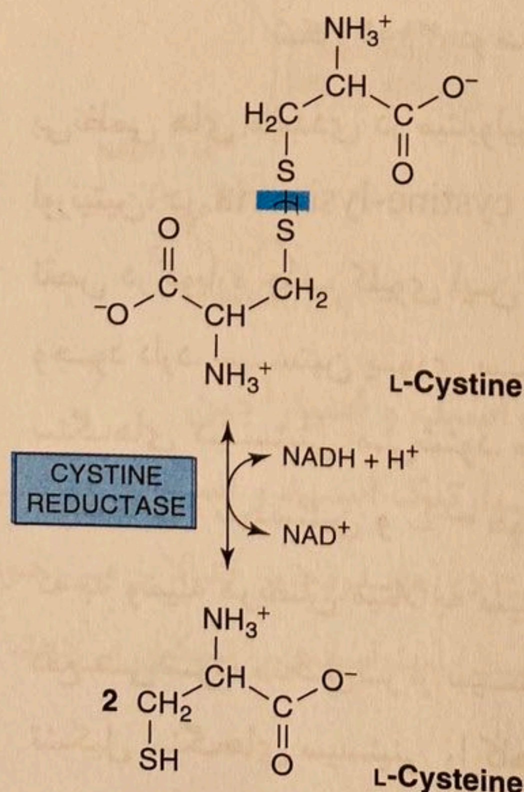


شکل ۲-۲۹، تبدیل هوموسیستئین و سرین به هورموسرین و سیتئین

۶-سیستئین

بیوسنتیز سیستئین: سیستئین، در حالیکه از لحاظ تغذی ضروری محسوب نمی‌شود، از متیونین ساخته می‌شود که خود از نظر تغذی ضروری است. پس از تبدیل متیونین به هوموسیستئین (شکل ۲-۲۸ را ملاحظه کنید) هوموسیستئین و سیرین به سیستاتیونین تبدیل می‌شوند و این ماده پس از هایدرولیز به سیستئین و هوموسیرین تبدیل می‌شود.

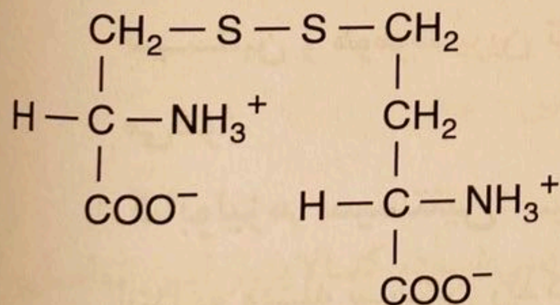
کتابولیزم سیستئین: سیستین ابتدا به وسیله سیستین ریدکتیز به سیستئین ارجاع می‌شود. سپس سیستئین از دو مسیر متفاوت به پایروویت تبدیل می‌شود.



شکل ۲-۳۰، تعامل سیستئین ریدکتیز

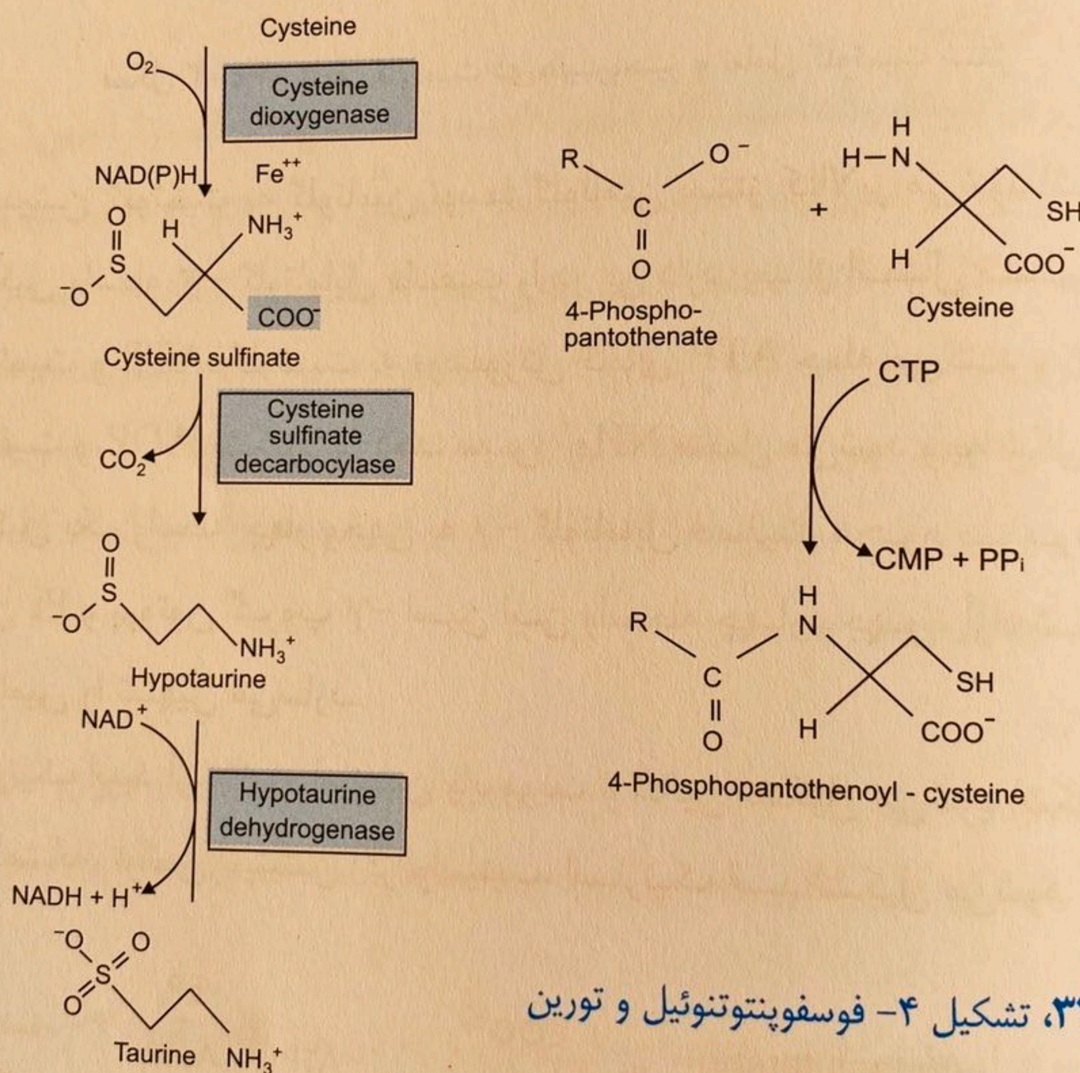
شکل ۲-۳۱، دو مسیر متفاوت کتابولیزم L- سیستئین

بی‌نظمی های متعددی در میتابولیزم سیستئین وجود دارند. سیستین، لایزین، ارجنین، و اورنیتین، در cystine-lysinuria (cystinuria) دفع می‌شوند، در این اختلال یک نقص در دوباره جذب کلیوی این امینواسیدها وجود دارد. سیستین یوری سبب تشکیل سنگ‌های سیستینی می‌شود. مخلوط دای سولفاید L- سیستئین و L - هوموسیستئین که به وسیله مریضان مبتلا به سیستین یوری دفع می‌شود، منحل‌تر از سیستین است و تشکیل سنگ‌های سیستینی را کاهش می‌دهد.



شکل ۲-۳۲، دای سولفید مرکب سیستئین و هورموسیستئین

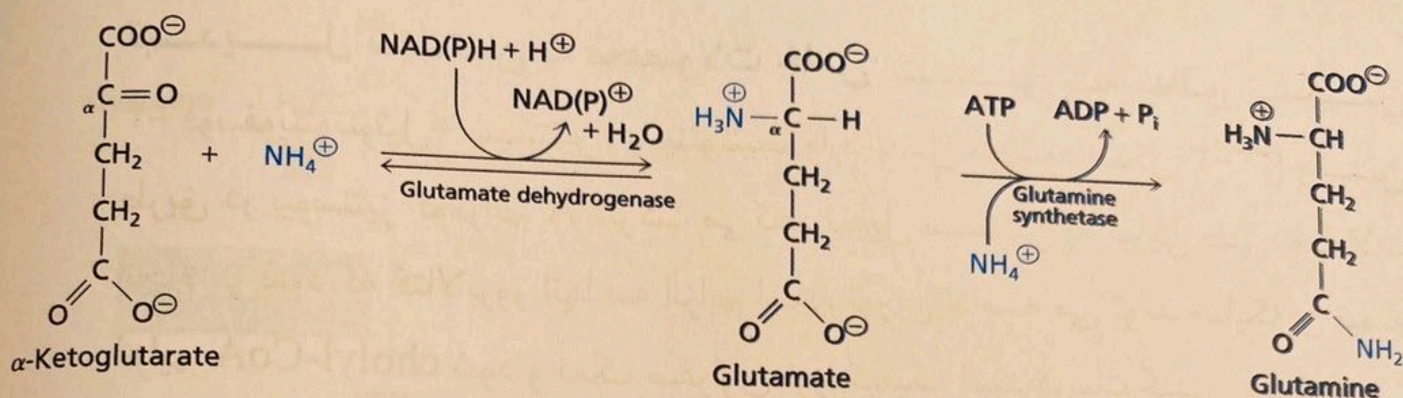
تبـدیـــل سیستئین به محصولات خاص: سیستئیـــن بـه منظـور تـشکیـل ۴- فوسفوپنتوتنوئیل- سیستئین، با پنتوتنیت وارد تعامل می‌شود (شکل ۲-۳۳) و بـدین طریق در بیوسنتیز کوانزایم A شرکت می‌کند. تبدیل سیستئین به تورین طی تعاملات انجام می‌شود که کتالایزور آنها سه انزایم است. تورین حاصله می تواند جـایگزین نیمـه انزایم cholyl-CoA شود و نمک صفراوی توروکولیک اسید درست کند.



شکل ۲-۳۳، تشکیل ۴- فوسفوپنتوتنوئیل و تورین

۷-گلوتامیک اسید، گلوتامین، اسپارتیک اسید، و اسپاراجین

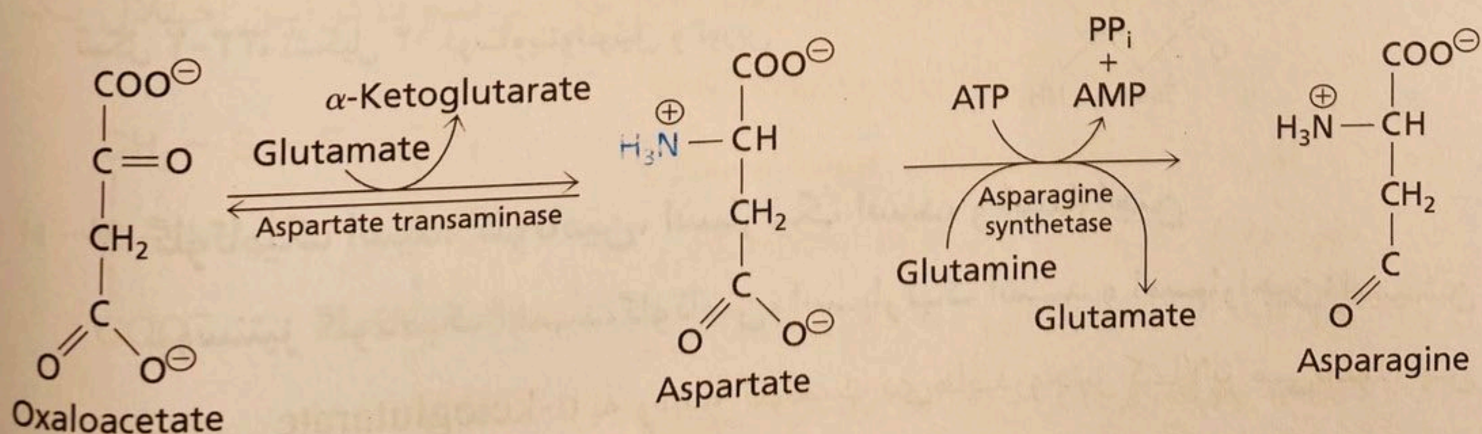
بیوسنتیز گلوتامیک اسـید،گلوتامین، اسـپارتیک اسـید و اسـپاراجین: امینیشن ارجاعی α-ketoglutarate به وسیله گلوتمیت دی‌هایـدروجنیز کتـالایز مـی‌شـود. ایـن تعامل اولین مرحله از بیوسنتیز (خانواده گلوتمیت) امینواسیدها را تشکیل می‌دهد.



شکل ۲-۳۴، تعامل گلوتمیت دی‌هایدروجنیز و تعامل گلوتمیت سنتتز

امایدیشن گلوتمیت به گلوتامین توسط گلوتامین سنتتز کتالایز می‌شود (شکل۲-۳۴) و تشکیل واسطه γ- گلوتامایل فاسفیت را در پی دارد. بعد از اتصال منظم و با ترتیب گلوتمیت و ATP، گلوتمیت به فوسفورس گامای ATP حمله می‌کند و γ- گلوتامایل فاسفیت و ADP تشکیل می‌دهد. سپس NH_4^+ متصل می‌شود و به شکل NH_3 برای تشکیل یک واسطه چهار وجهی به γ- گلوتامایل فاسفیت هجوم می‌برد. سپس آزاد شدن Pi و پروتون گروپ γ- امین این واسطه چهار وجهی، آزاد شدن محصول گلوتامین را تسهیل می‌سازد.

اسپارتیک اسید از ترانس امینیشن پایرووویت و الانین تشکیل می‌شود (شکل ۲-۳۵) به طور مشابه، ترانس امینیشن اگزالواسیتیت، اسپارتیک اسید تشکیل می‌شود.



شکل ۲-۳۵، طرف راست، تشکیل الانین به وسیله ترانس امینیشن پایرووویت، و طرف چپ تعامل اسپاراجین سنتتز

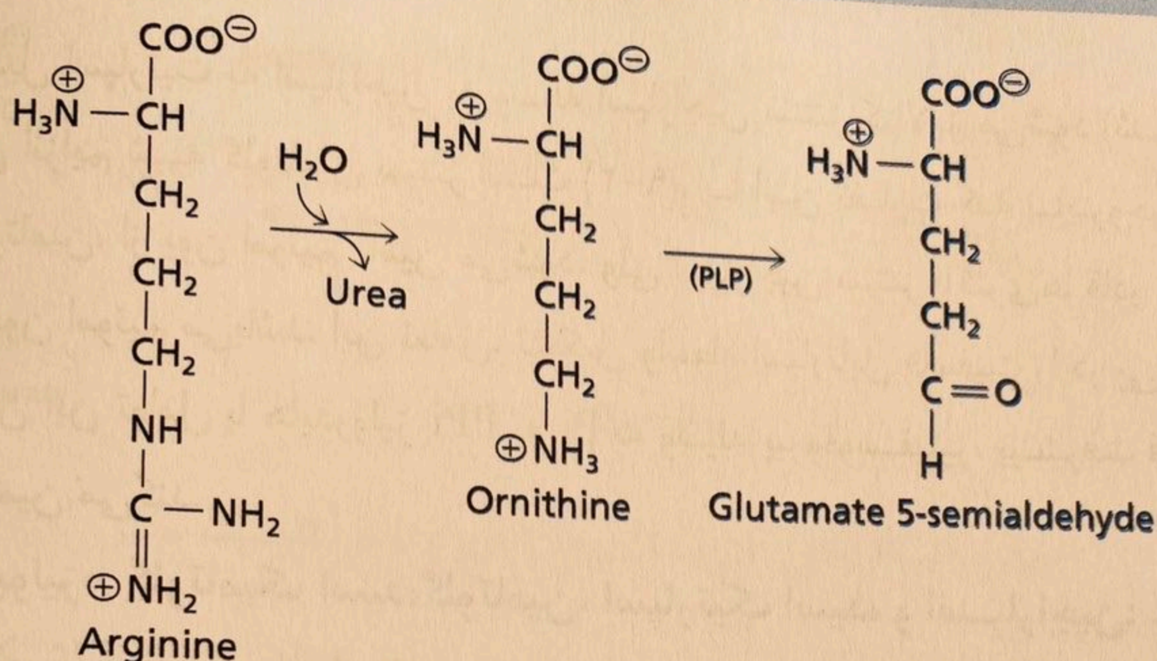
تبدیل اسپارتیت به اسپاراجین به وسیله اسپاراجین سنتتز کتالایز می‌شود (شکل۲-۳۵). این انزایم شبیه گلوتامین سنتتز است (۲-۹)، با این تفاوت که نایتروجن به‌جای گلوتامین، از یون امونیم تأمین می‌شود، ولی اسپاراجین سنتتز باکتری‌ها قادر به استفاده از یون امونیم می‌باشد. این تعامل، تشکیل واسطه اسپارتایل فاسفیت را در پی دارد. جفت شدن این تعامل با هایدرولیز PPi به Pi به وسیله پیروفوسفیتیز، پیشرفت قوی آن را تضمین می‌کند.

کتابولیزم گلوتامیک اسید، گلوتامین، اسپارتیک اسید، و اسپاراجین: چهار اتوم کاربن موجود در اسپارتیک اسید و اسپاراجین، همگی در تشکیل اوگزالواسیتیت شرکت می‌کنند (شکل ۲-۳۵). تعاملات مشابهی نیز گلوتامین و گلوتامیک اسید را به الفا-کیتوگلوتریت تبدیل می‌کنند (شکل ۲-۳۴). کتابولیزم این چهار امینواسید هیچ نقص میتابولیکی ایجاد نمی‌کند. α-ketoglutarate جزء کربس سایکل بوده و بعد از چند تعامل و دادن یک مالیکول CO_2 به اوگزالواسیتک اسید تبدیل می‌گردد که می‌تواند به گلوکوز تبدیل شود.

۸-ارجنین

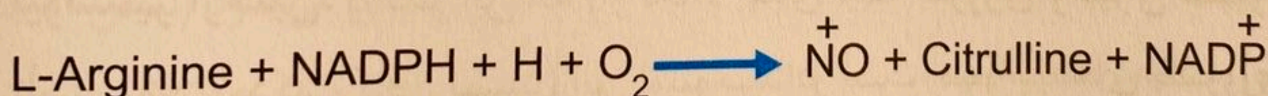
بیوسنتیز ارجنین: با ذکر این که (از لحاظ تغذی نیمه ضروری و میزان سنتیز آن برای تأمین رشد کودکان کافی نیست) این امینواسید در لست امینواسیدهای ضروری شامل است.

کتابولیزم ارجنین: ارجنین ابتدا به اورنیتین و سپس به گلوتمیت γ- سمی الدیهاید تبدیل می‌شود (شکل۲-۳۶) و همانند پرولین، در مرحله بعد به α-ketoglutarate کتالایز می‌شود (شکل ۲-۴۵). بروز جهش در اورنیتین δ- امینوترانسفریز، سطح اورنیتین پلازما و ادرار را بالا می‌برد و به اتروفی حلقوی شبکیه (grate atrophy of retina) منجر می‌گردد. تداوی این اختلال شامل محدود کردن ارجنین در رژیم غذایی است.



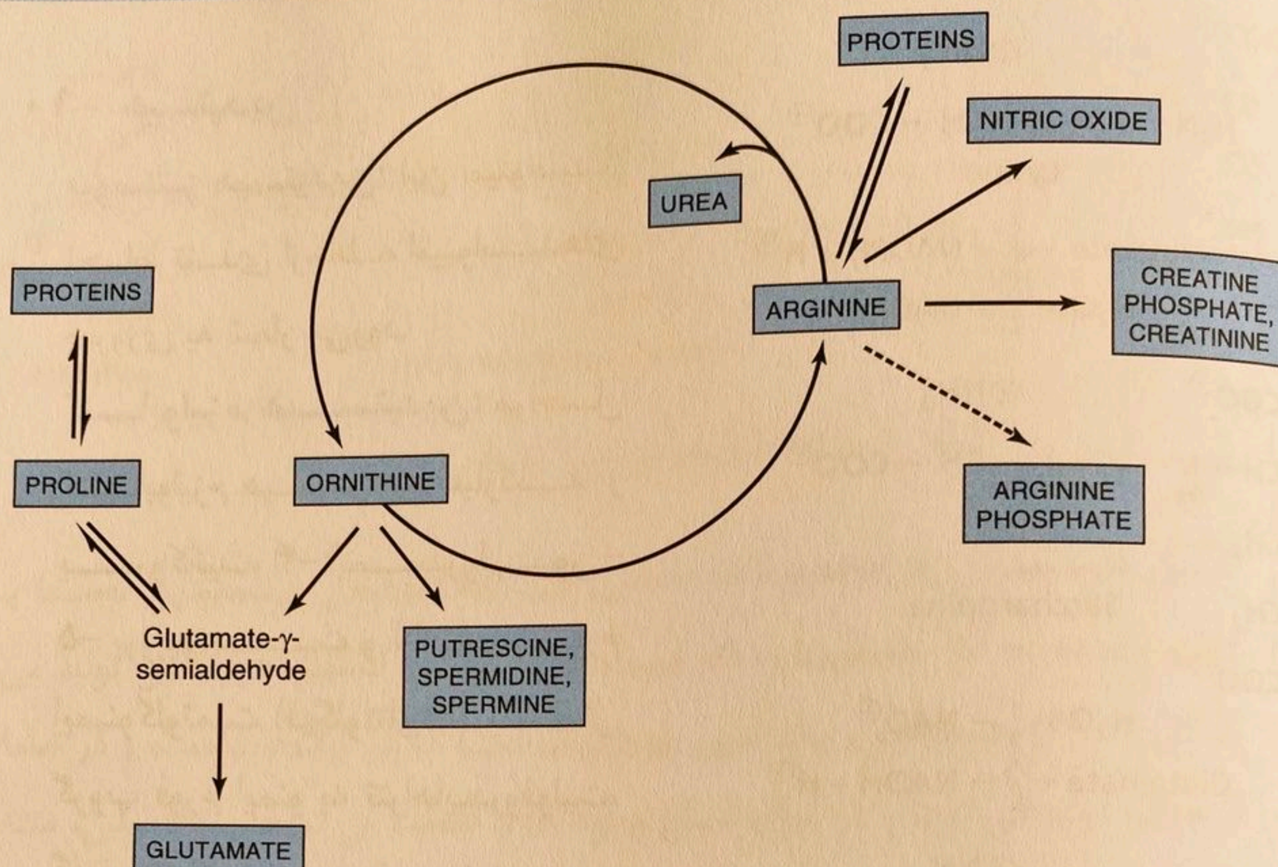
شکل ۲–۳۶ کتابولیزم ارجنین

تبدیل ارجنین به محصولات خاص: در (شکل ۲–۳۸) سرنوشت میتابولیک ارجنین خلاصه شده است. نیتریک اکساید سنتتز (یک اوکسیدوریدکتیز پنج الکترونی به همراه کوفکتورهای متعدد) یک نایتروجن گروپ گوانیدین ارجنین را به نیتریک اکساید (NO) تبدیل می‌کند، که یک مالیکول پیام رسان بین‌الحجروی است که به عنوان یک neurotransmitter آرام کننده عضلات ملسأ و توسع‌دهنده عروق عمل می‌کند.



شکل ۲–۳۷، تشکل نیتریک اکساید

گروپ گوانیدینوی ارجنین در کریاتین ادغام می‌شود، و به دنبال تبدیل به ارجنین، اسکلت کاربنی آن، پولی امین های به نام پوترسین (putrescine) و اسپرمین (spermine) می‌شود.



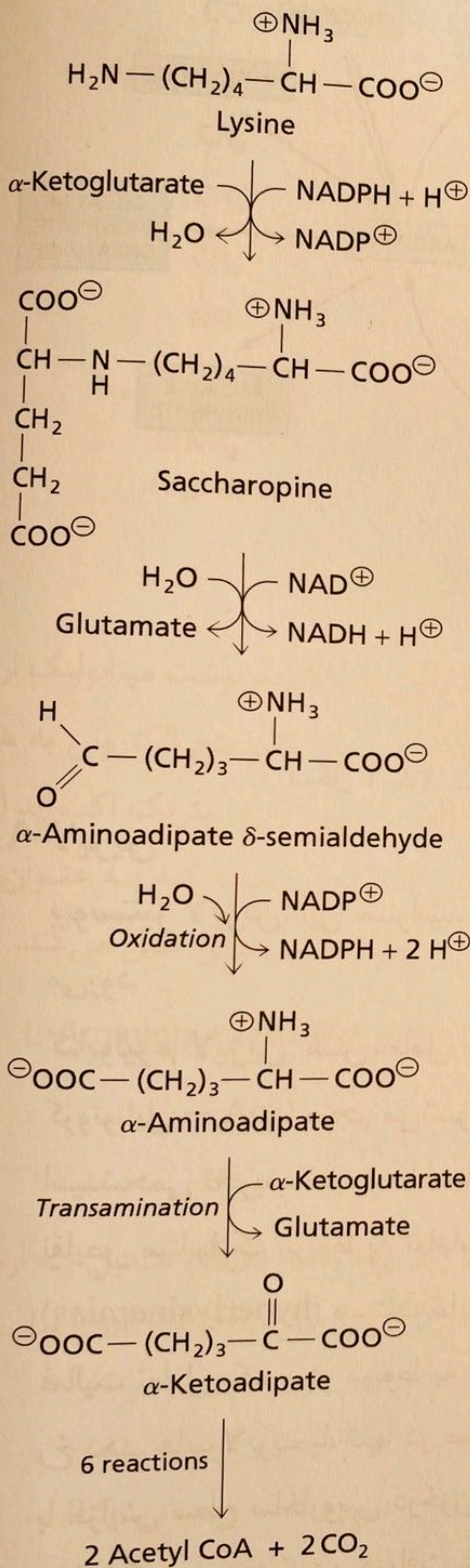
شکل ۲-۳۸، میتابولیزم ارجنین، اورنیتین و پرولین

۹-لایزین

بیوسنتیز لایزین: این امینواسید از لحاظ تغذی از جمله امینواسیدهای ضروری به شمار می‌رود.

کتابولیزم لایزین: شش تعامل ابتدایی کتابولیزم L- لایزین در کبد انسان به تشکیل کروتونایل – CoA منجر می‌شوند و سپس این ماده از طریق تعاملات کتابولیزم اسیدشحمی تخریب شده و به استایل- CoA تبدیل می‌گردد. (شکل ۲-۳۹)

نقایص میتابولیک مربوط به تعاملات مسیر کتابولیزم لایزین، شامل هایپرلایزینمیاها (hyperlysinemias) هستند. هایپرلایزینمیا می‌تواند در نتیجه نقص در هر یک از دو فعالیت تعامل یک و دو مربوط به انزایم دو وظیفه یی امینوادیپیت سمی الدیهاید سنتیز رخ دهد. هایپرلایزینمیا، تنها در صورتی که نقص در فعالیت تعامل دو وجود داشته باشد، با افزایش سطح ساخاروپین درخون همراه خواهد بود. نکته مهم در تدبیر این نقائص میتابولیک، محدود کردن دریافت غذایی لایزین است، به ترتیب که باعث سؤتغذی نشود.

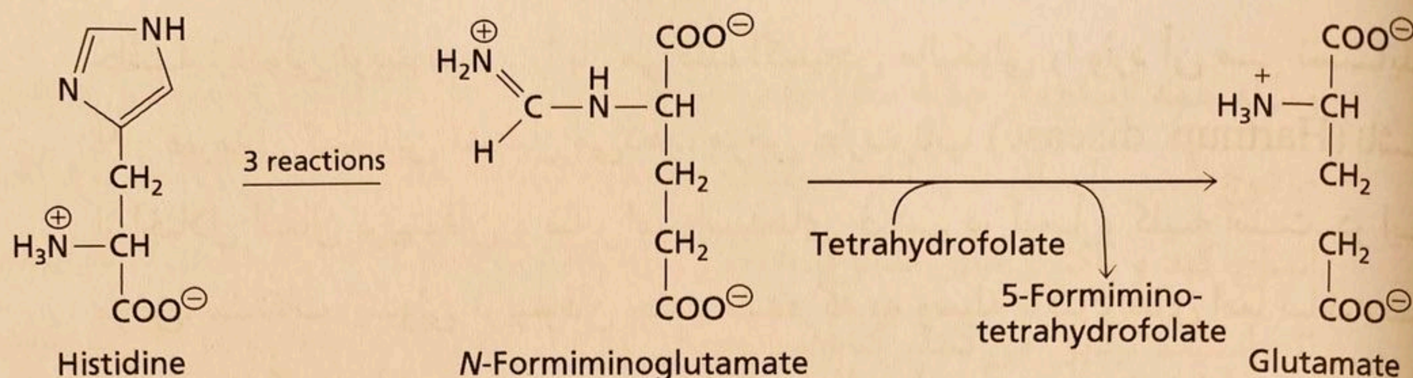


شکل ۲-۳۹، تعاملات و واسطه‌های کتابولیزم لایزین

۱۰- هیستیدین

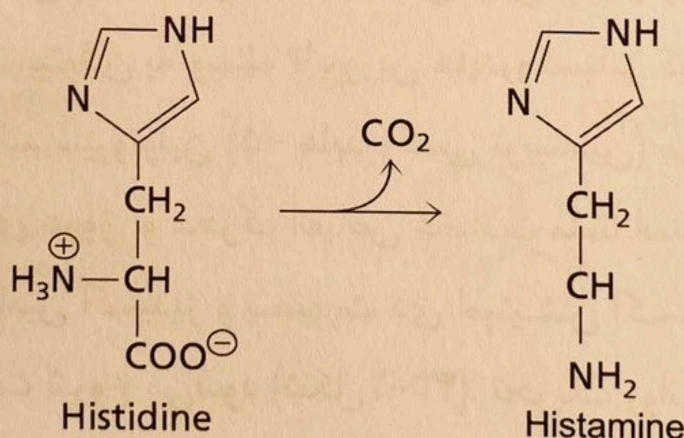
بیوسنتیز هیستیدین: این امینواسید از لحاظ تغذی ازجمله امینواسیدهای ضروری به شمار می‌رود.

کتابولیزم هیستیدین: مراحل کتابولیزم هیستیدین عبارتند از یوروکانیت، ۴- ایمیدزولون-۵- پروپیونیت و N- فورم ایمینوگلوتمیت (فیگلوFiglu). با انتقال گروپ فورم ایمنو به تتراهایدروفولیت، گلوتمیت تشکیل می‌شود و سپس α- کیتوگلوتریت ساخته می‌شود (شکل ۲-۴۰). در کمبود فولیک اسید، انتقال گروپ فورم ایمنو مختل می‌شود و فیگلو دفع می‌گردد. بنابرین دفع فیگلو بدنبال خوردن یک مقدار هیستیدین، به عنوان روشی برای تشخیص کمبود فولیک اسید مورد استفاده قرار گرفته است. اختلالات کتابولیزم عبارتند از histidinemia و urocanic aciduria که با اختلال histidase همراه اند.



شکل ۲-۴۰، کتابولیزم هیستدین به α- کیتوگلوتاریت

تبدیل هیستیدین به محصولات خاص: دی کابوکسیلیشن هیستیدین توسط یک انزایم وابسته به ´۵- فاسفیت به نام هیستیدین دی کاربوکسیلیز، هیستامین تولید می‌کند (شکل ۲-۴۱). هیستامین، یک امین بیوجینیک است که در ترشحات معده و در تعاملات الرجیک دیده می‌شود و در تمام انساج وجود دارد. غلظت آن در هایپوتالاموس، متناسب با ریتم شبانه روزی تغییر می‌کند.



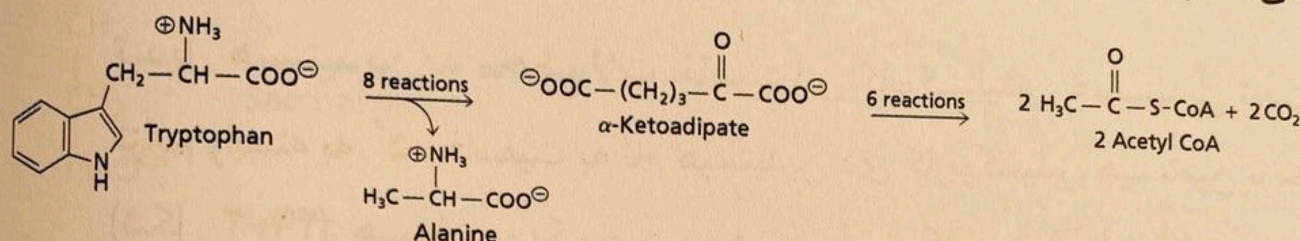
شکل ۲-۴۱، کتالایزور این تعامل، هیستیدین دی کاربوکسیلیز است.[۷]

۱۱- تریپتوفان

بیوسنتیز تریپتوفان: این امینواسید از لحاظ تغذی از جمله امینواسیدهای ضروری به شمار می‌رود.

کتابولیزم تریپتوفان: تریپتوفان به وسیله مسیر کینورنین- انترانیلیت، به واسطه‌های امفی بولیک تجزیه می‌شود (شکل ۲-۴۲). تریپتوفان اوکسیجنیز (تریپتوفان پایرولیز)

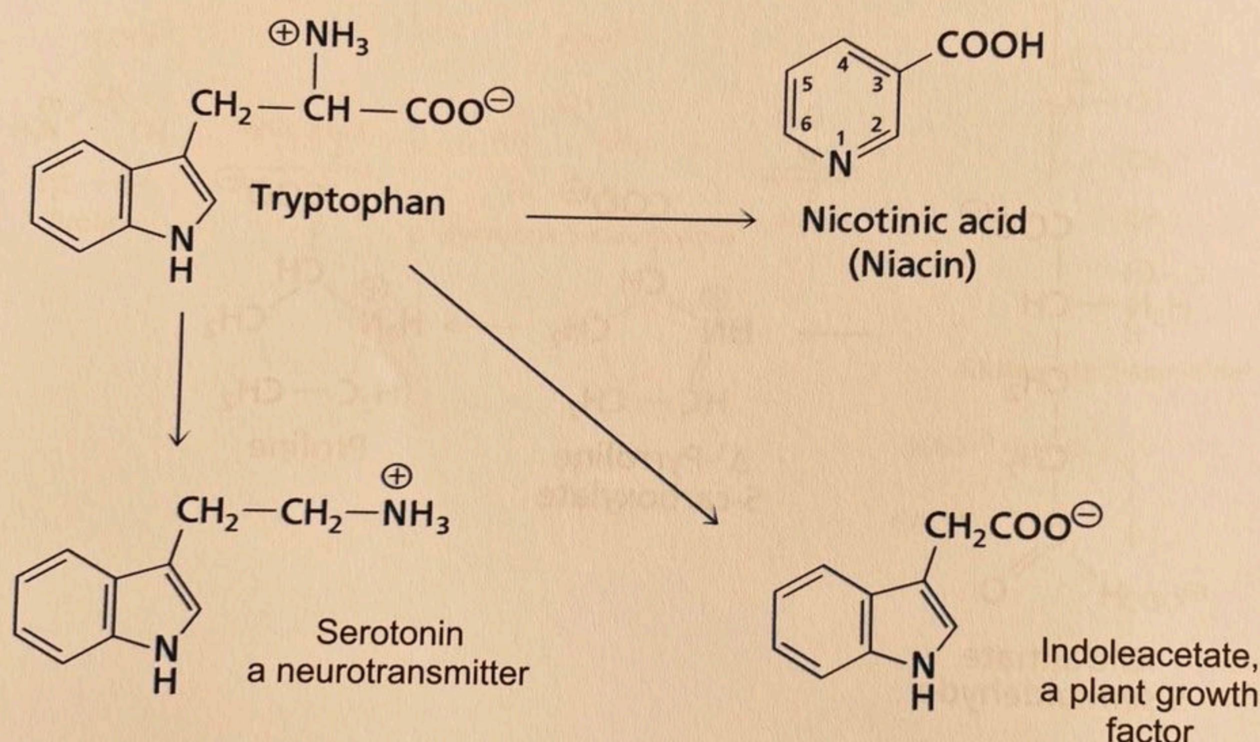
حلقـه ایندولی تریپتوفـان را باز می‌کند، اکسیجن مالیکولی را وارد آن مـی نمـاید و N- فورمایل کینورنین تشکیل می‌دهد. مرض هارت ناپ (Hartnup disease) ناشی از اختلال انتقال تریپتوفان و سایر امینواسیدهای خنثی در امعأ و کلیـه اسـت. در این مرض، مشتقات ایندولی تریپتوفان جذب نشده که به وسیله باکتری‌های امعأ ساخته شده اند دفع می‌گردند. این نقص، دسترسی به تریپتوفان را بـرای بیوسـنتیز نیاسـین محـدود می‌کند و این، علت علایم و نشانه‌های شبه پلاگرا است که در آن دیده می‌شوند.



شکل ۲-۴۲، کتابولیزم تریپتوفان

تبدیل تریپتـوفان به محصولات خـاص: پس از هایدروکسیلیشن تریپتوفـان بـه ۵- هایدروکسی تریپتوفان به وسیله تایروزین هایدروکسیلیز کبـدی، دی کاربوکسیلیشن بعدی منجر به تولید سیروتونین (۵- هایدروکسی تریپتامین) می‌شـود، سـیروتونین یـک منقبض کننده قوی عروق و محرک انقباض عضلات ملسأ است. کتابولیزم سیروتونین به وسیله انرایم مونوامین اکسیدیز و بـصورت دی امینیـشن اکـسیداتیوبه ۵- هایدروکـسی ایندول -۳- استیت شروع می‌شود (شکل۲-۴۳). تحریک روانی کـه بـه دنبـال تجـویز ایپرونیازید (Iproniazid) رخ می‌دهد، نتیجه توانایی ایـن مـاده در طـولانی کـردن اثـر سیروتونین، از طریق نهی مونوامین اوکسیدیز است. در کارسینوئید (argentaffinoma)، حجرات توموری، سیروتونین بیش از حد تولید می‌کند. میتابولیزم ادراری سـیروتونین در مریضـان مبتلا به کـارسینوئید عبارت از N- اسـتـایل سیروتونین گلـــوکورونید و ۵- هایدروکسی ایندول استیت بصورت مـــزدوج با گــلایسین اسـت. سیروتونیـــن و ۵- متوکسی تریپتامین به وسیله مونواکسیدیز به اسیدهای مربوط میتابولیزه می‌شوند. از N- استایلیشن سیروتونین، که پس از آن O- میتایلیشن درجسم پینئال pineal body (صنوبری) انجام می‌شود، میلاتونین تولید می‌گردد. میلاتونین موجود در جریان خون به

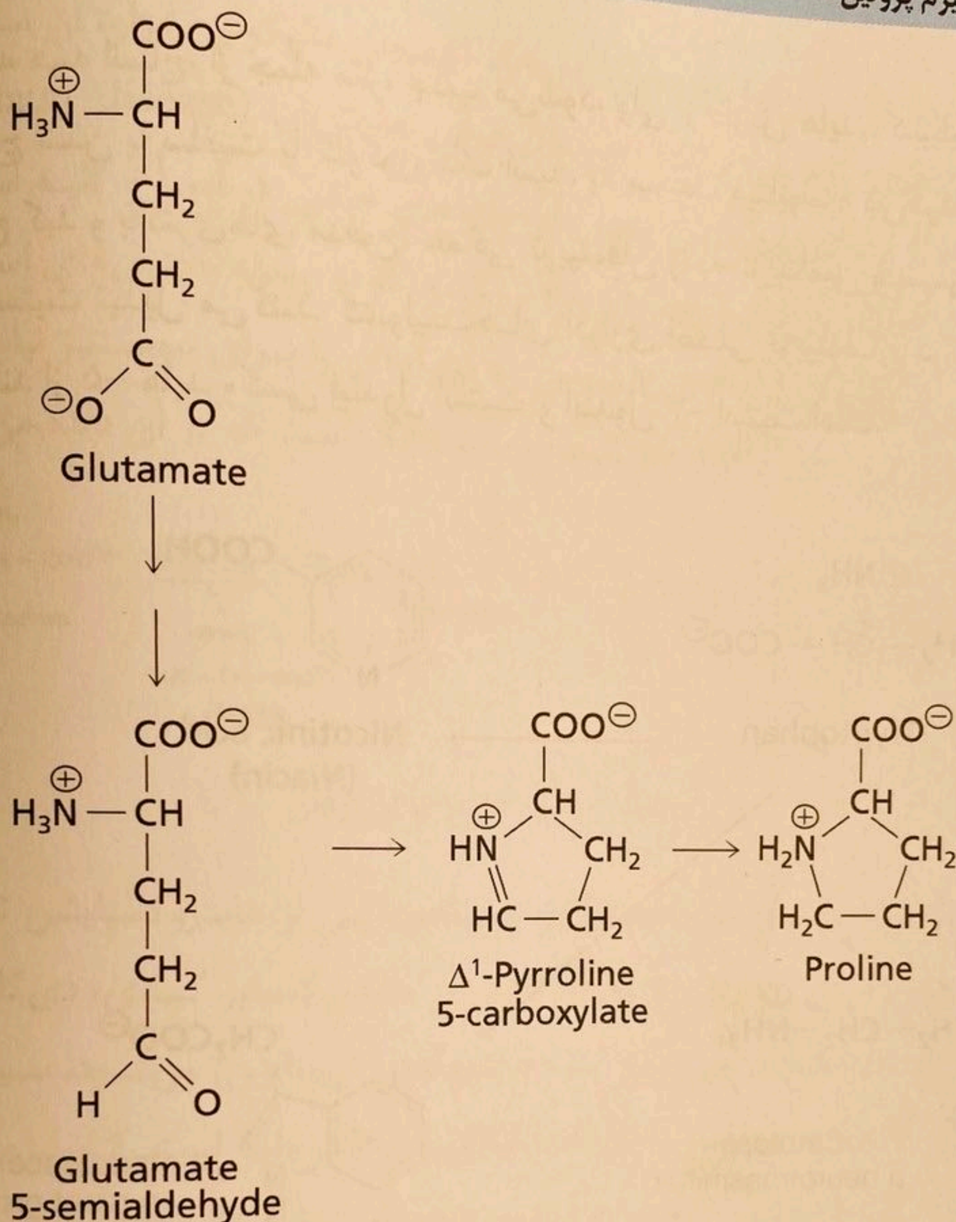
وسیله همه انساج، از جمله مغز، جذب می‌شود، ولی از طریق هایدروکسیلیشن و سپس مزدوج شدن با سلفیت یا گلوکورونیک اسید، به سرعت میتابولیزه می‌گردد. انساج کلیه، انساج کبد و باکتری‌های مدفوع، همگی تریپتوفان را به تریپتامین و سپس به ایندول ۳- استیت تبدیل می‌کنند. کتابولیت‌های ادراری اصلی تریپتوفان در حالت طبیعی عبارتند از ۵- هایدروکسی ایندول استیت و ایندول ۳- استیت است.



شکل ۲-۴۳، بیوسنتیز و میتابولیزم سیروتونین و میلاتونین

۱۲- پرولین

بیوسنتیز پرولین: بیوسنتیز پرولین از گلوتمیت، تعاملات مشابه با تعاملات مربوط به کتابولیزم پرولین را به کار می‌گیرد. فقط در اینجا گلوتمیت γ- فاسفیت، یک واسطه است .

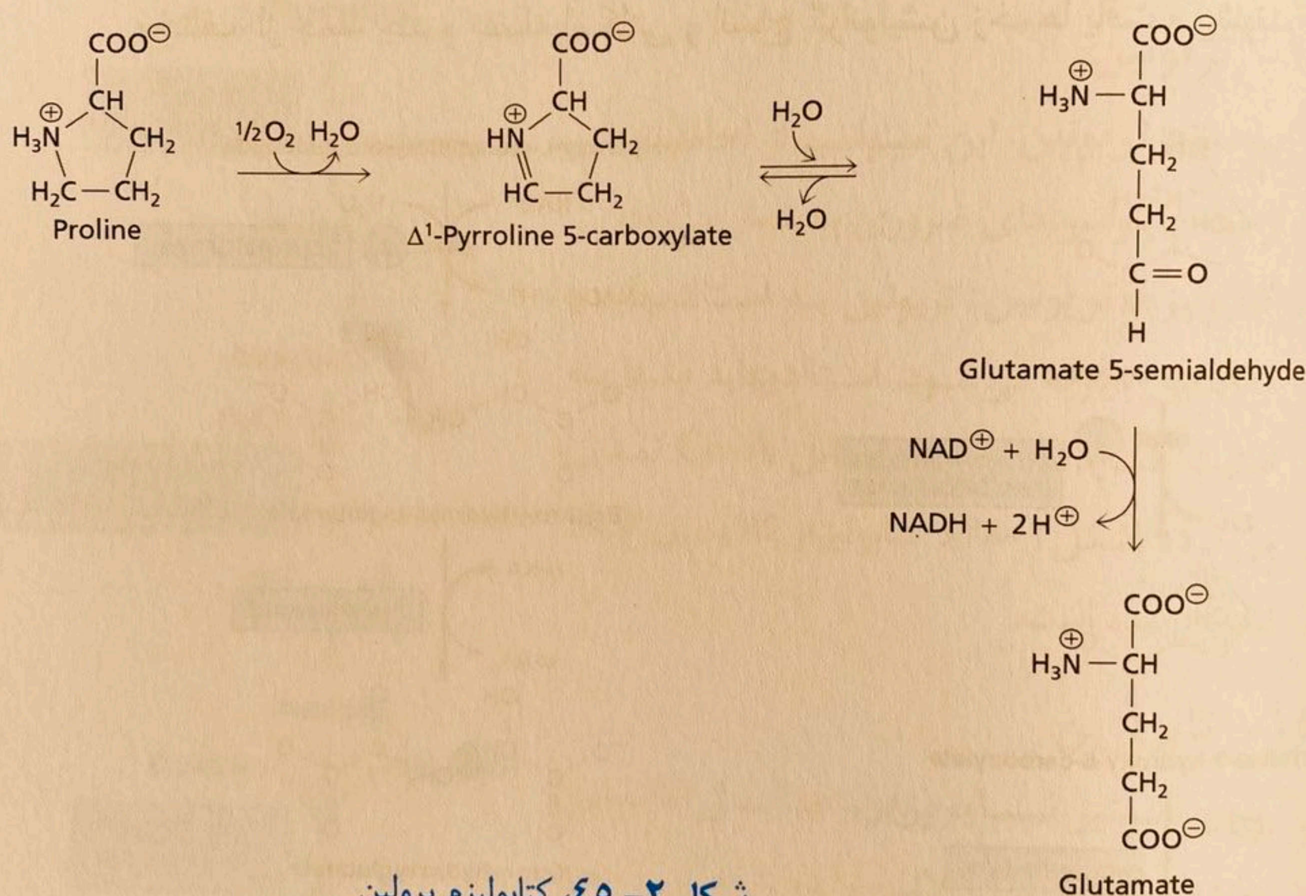


شکل ۲-٤٤، بیوسنتیز پرولین از گلوتمیت

کتابولیزم پرولین: کتابولیزم پرولین در مایتوکاندریا رخ می‌دهـد. از آنجاکـه پـرولین در ترانس امینیشن شرکت نمی‌کند، در تمام تعـاملات اکسیدیـشن ایـن امینواسـید بـه دی هایدرو پرولین، باز شده حلقه و تبدیل شدن به گلوتمیت -γ- الدیهاید و اکسیدیشن بـه گلــوتمیت، نایتروجن آن حفــظ مــی‌شود و فقط در تــرانس امینشن گـــلوتمیت بـه α- کیتوگلوتریت است که این نایتروجن حذف می‌شود.

دو اختلال میتابولیک مرتبط با کتابولیزم پرولین وجود دارد. هردوی آنها به صورت صفت اتوزومال (autosomal) مغلوب به ارث می‌رسند و افراد مبتلا به ایـن اخـتلالات حیات سالمی را سپری خواهند کرد. انسداد میتابولیک در هایپر پرولینمیا نوع I در انزایم پرولین

دی‌هایدروجنیز رخ می‌دهد. دراین مرض هیچ اختلالی در کتابولیزم هایدروکسی پرولین وجود ندارد. در هایپرپرولینمیا نوع II انسداد میتابولیک در گلوتمیت γ- سمی الدیهاید دی‌هایدروجنیز ایجاد می‌شود که در کتابولیزم هایدروکسی پرولین نیز نقش دارد. بنابرین در این مرض کتابولیزم هردو امینواسید پرولین و هایدروکسی پرولین مختل شده است. ´Δ – پایرولین -۳- هایدروکسی-۵- کاربوکسیلیت از بدن این مریضان دفع می‌شود (شکل ۲-۴۷ را ملاحظه کنید).

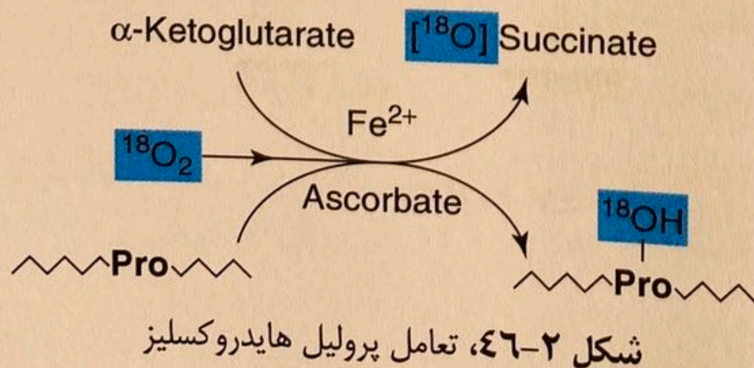


شکل ۲- ٤٥، کتابولیزم پرولین

۱۳- هایدوکسی پرولین و هایدروکسی لایزین

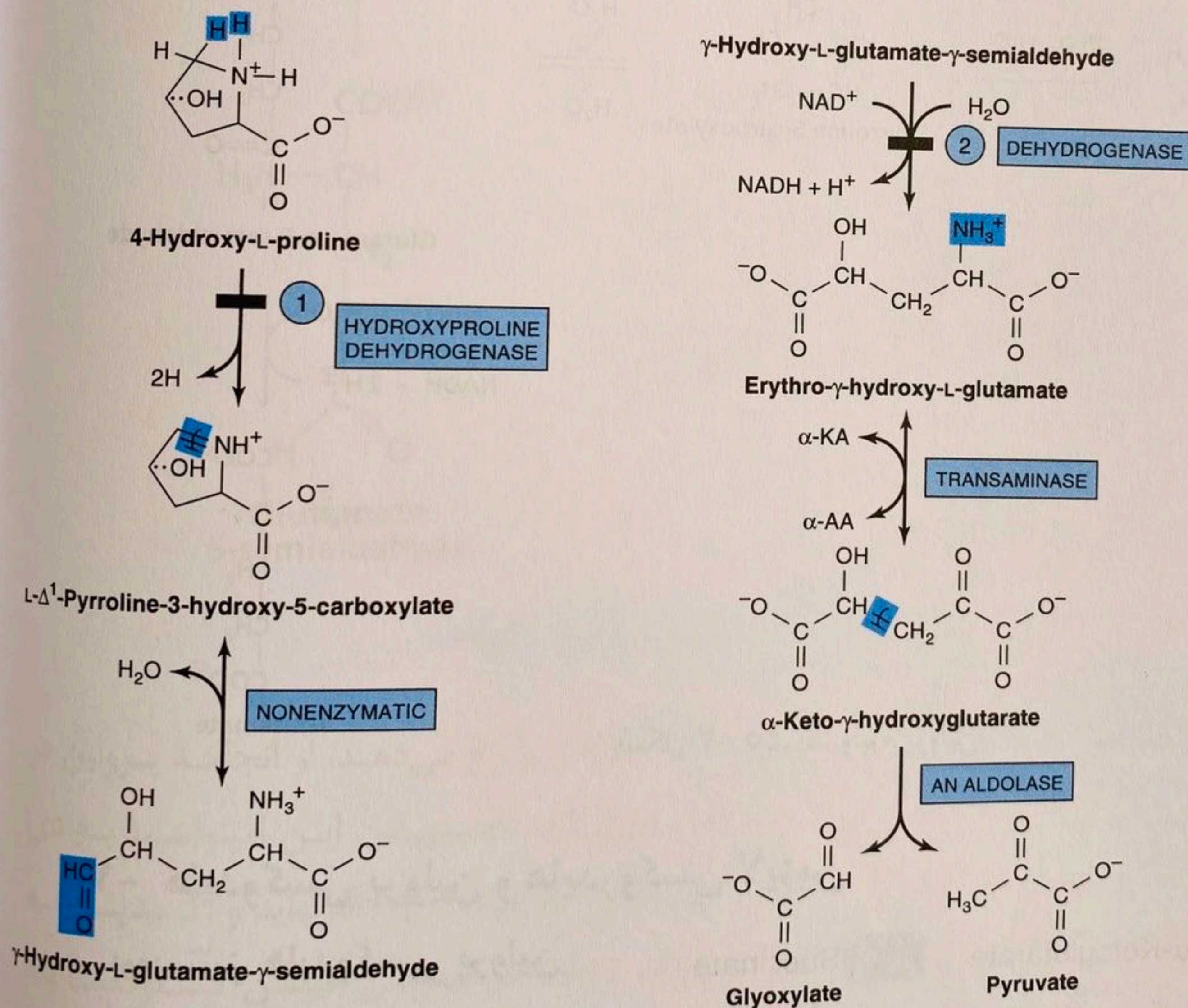
بیوسنتیز هایدوکسی پرولین و هایدروکسی لایزین:

هایدوکسی پرولین و هایدروکسی لایزین عمدتاً در کولاژن یافت می‌شود. از آنجا



شکل ۲-٤٦، تعامل پرولیل هایدروکسلیز

که برای هیچ کدام از این امینواسید هایدروکسلی tRNA وجود ندارد، هایدروکسی پرولین موجود در رژیم غذایی و نه هایدوکسی لایزین در سنتیز پروتین وارد نمی‌شوند. پیپتایدیل هایدوکسی پرولین و هایدروکسی لایزین از پرولین و لایزین بوجود می‌آیند، ولی این تبدیل فقط وقتی انجام می‌شود که پرولین و لایزین وارد ساختمان پیپتایدها شده باشند. هایدروکسیلشن ریشه های پیپتایدیل پرولیل و لایزیل متصل به پیپتاید به وسیله پرولیل هایدوکسلیز و لیزیل هایدروکسیلیز انجام می‌شود این انزایم‌ها در انساج مختلف، از جمله جلد و عضله اسکلتی و انساج گرانولیشن زخم‌ها یافت می‌شوند.



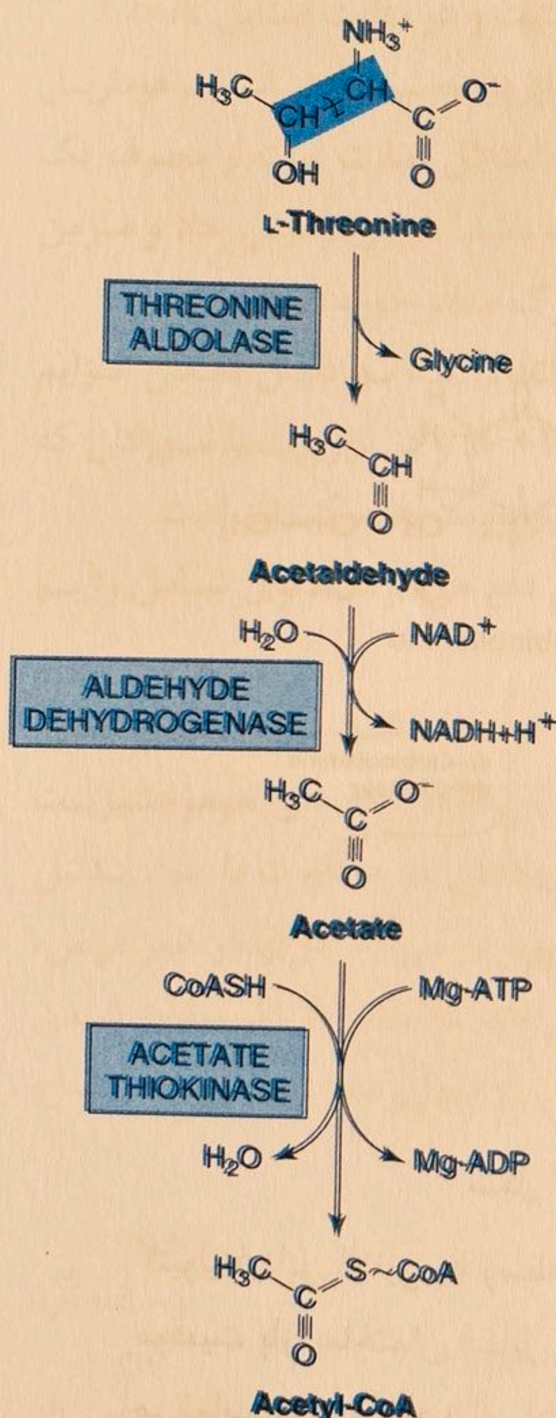
شکل ۲-۴۷، کتابولیزم L-هایدروکسی پرولین

کتابولیزم هایدوکسی پرولین: کتابولیزم ۴- هایدروکسی -L-پرولین به ترتیب L- ۱Δ پایرولین-۳- هایدروکسی -۵- کاربوکسیلیت، γ-هایدروکسی -L- گلوتمیت -γ- سمی الدیهاید، اریترو-γ- هایدروکسی -L- گلوتمیت، و α- کیتو-γ- هایدروکسی گلوتریت به‌وجود می‌آیند. سپس در اثر تجزیه از نوع الدولی، گلای اکسیلیت و پایروویت تشکیل می‌شوند.

۱۴- تریونین

بیوسنتیز تریونین: این امینواسید از لحاظ تغذی ازجمله امینواسیدهای ضروری به شمار می‌رود.

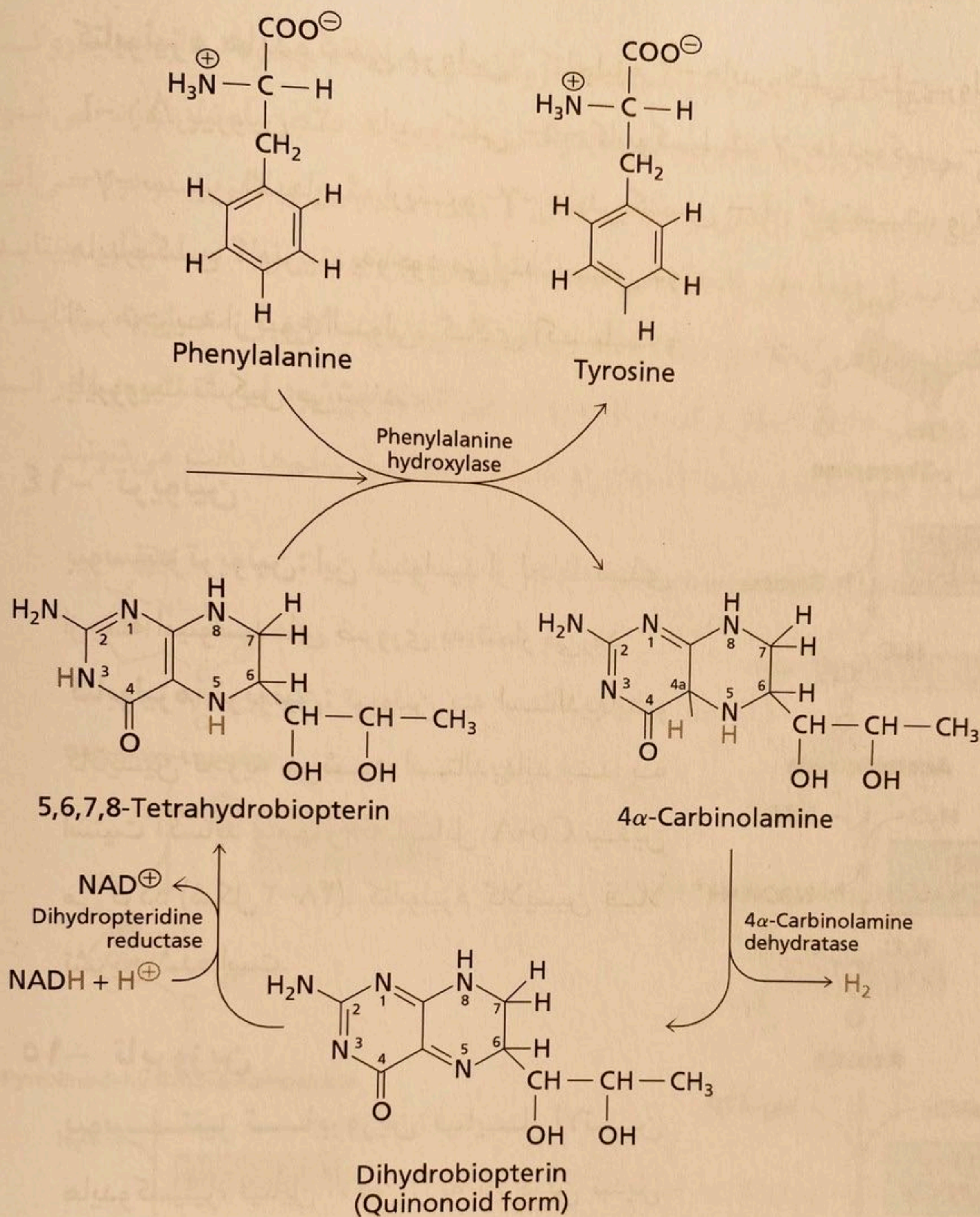
کتابولیزم تریونین: تریونین به استالدیهاید و گلایسین تجزیه می‌شود. استالدیهاید ابتدا به استیت اکساید و سپس به استایل Co-A تبدیل می‌گردد (شکل۲-۴۸). کتابولیزم گلایسین قبلاً تشریح شده است.



شکل ۴۸، تبدیل تریونین به گلایسین و استایل کو A

۱۵- تایروزین

بیوسنتیز تایروزین: فینایل الانین هایدوکسیلیز، فینایل الانین را به تایروزین تبدیل می کند (شکل ۲-۴۹). اگر فینایل الانین که یک امینواسید ضروری تغذی است به مقدار کافی در رژیم غذایی وجود داشته باشد، تایروزین از لحاظ تغذی ضروری محسوب نخواهد شد، اما از آنجا که تعامل فوق‌الذکر برگشت‌پذیر نیست، تایروزین موجود در غذا نمی‌تواند جایگزین فینایل الانین شود.

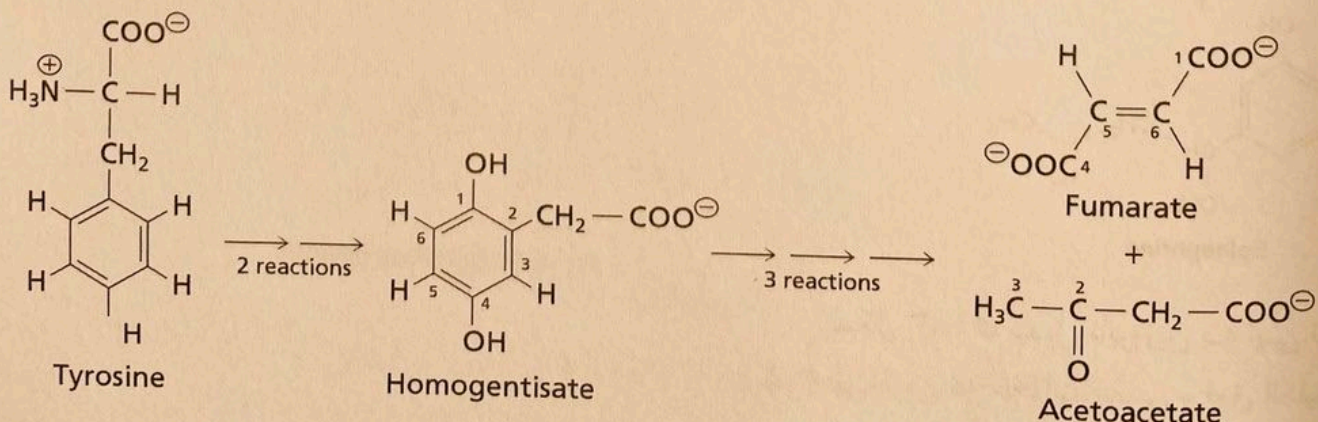


شکل ۲-۴۹، تعامل فینایل الانین هایدروکسیلیز

کتبولیزفینایل الانین به وسیله این اوکسیژنز چند کاره، یک اتوم اکسیجن را از O_2 وارد موقعیت پارا ساختمان فینایل الانین می کند و اتوم اکسیجن دیگر را به آب ارجاع می‌نماید. قدرت لازم برای این تعامل ارجاع، که بصورت تتراهایدوبیوپترین تأمین می‌شود، در نهایت از NADPH منشأ می‌گیرد.

کتابولیزم تایروزین: شکل ۲-۵۲ چگونگی تبدیل تایروزین به واسطه‌های امفی بولیک را نمایش می‌دهد. از انجا که اسکوربیت عامل ارجاع کننده تبدیل

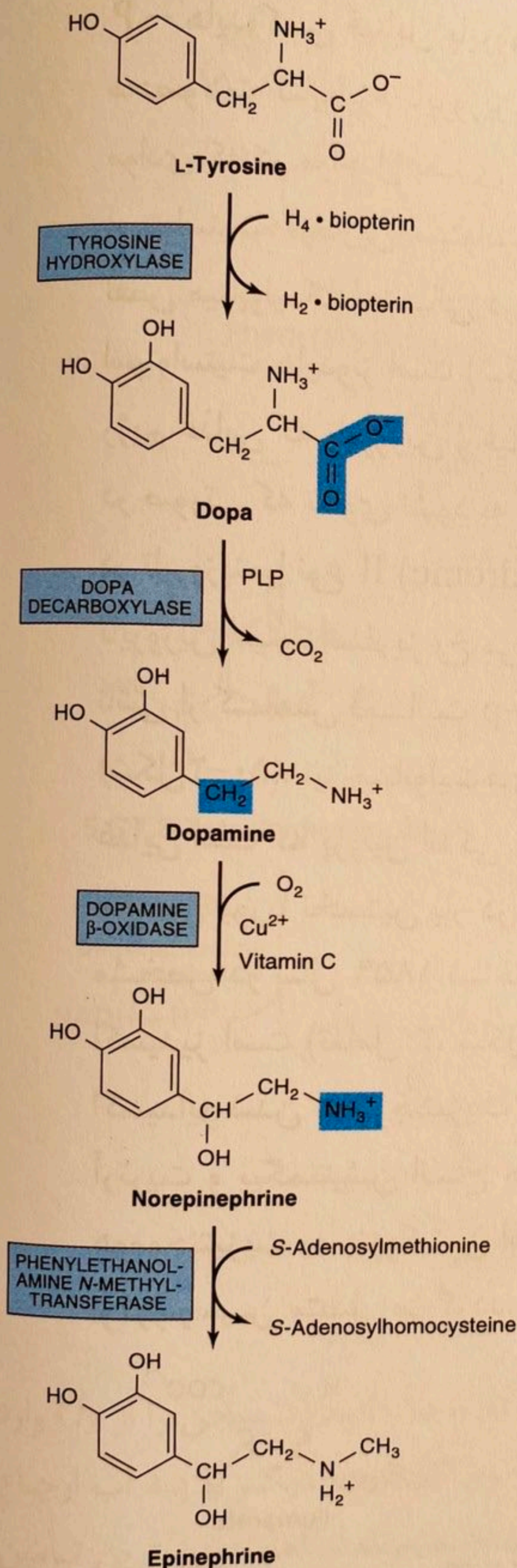
P – هایدوکسی فینایل پایرووویت به هوموجنتیزیت است، مریضان مبتلا بـه اسـکوروی محصولات کتابولیزم تایروزین را که بصورت ناقص اکسیدی شده اند دفـع مـی‌نماینـد. موادی که در مراحـل بعـدی کتـابولیزم تـایروزین تولیـد مـی‌شـوند. عبارتنـد از مالئیـل استیواستیت، فوماریل استیواستیت، فوماریت، استیواستیت و در نهایت استایل Co-A.
نقص میتابولیـک احتمـالی در تایروزینمیـا نـوع I (تایروزینوسـیس) در انـزایم فوماریـل استیواستیت هایدولز است (شکل ۲–۵۰). تداوی این اختلال عبارت است ار مصرف یک رژیم غذایی که تایروزین و فینایل الانین کمی داشته باشد. تایروزینوسیس حاد و مـزمن در صورتی که تداوی نشود به عدم کفایه کبدی و مرگ منجر خواهد شد.
در تایروزینمیا نوع II (Richner-Hanhart syndrome) کـه بـه دلیـل فقـدان انـزایم تایروزین امینوترانسفریز رخ می‌دهد (تعامل ۱، شکل۲–۵۰) و در تایروزینمیا نـوزادان که ناشی از کـاهش فعـالیت p- هایدروکسی فینایل پایرووویت هایدوکسیلیز است. (شکل۲–۵۰)، نیز میتابولیت‌های دیگری از تایروزین دفع می‌شوند. تداوی شـامل رژیـم غذایی است که پرولین اندکی داشته باشد.
الکپتون یوریا نخستین بار در قرن ۱۶ شناسایی و توصـیف شـد. ایـن مـرض بطـور مشخص در سال ۱۸۵۹ شناخته شده است. نقص این مرض، فقـدان هوموجنتیزیـت اکسیدیز است (تعامل ۳، شکل۲–۵۰). ادرار این مریضان در مجاورت با هوا، بـدلیل اکسیدایز شدن هوموجنتیزیت دفع شده، به رنگ تیره در می‌آید. در اواخر سیر مرض، آرتریت و پیگمنتیشن انساج ochronosis رخ می‌دهد که ناشی از اکـسیدایز شـدن هوموجنتیزیت به بنزوکینون استیت است، که پـس از پـولی میرایزیـشن بـه انـساج اوکرونوسیس متصل می‌گردد.



شکل ۲–۵۰، کتابولیزم تایروزین

تبدیل تایروزین به محصولات خاص:

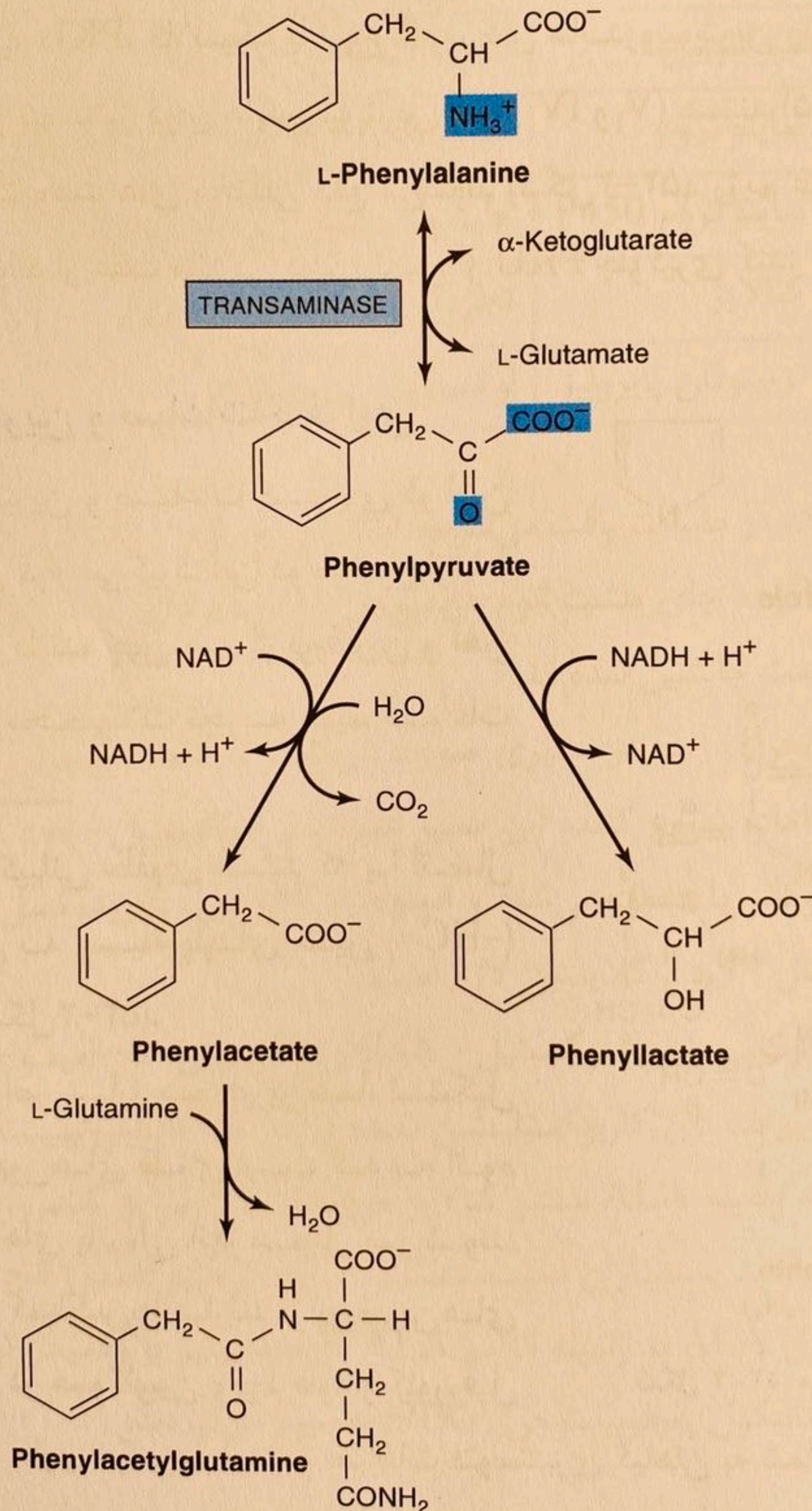
انساج عصبی تایروزین را به اپی نفرین و نوراپی نفرین تبدیل می کنند (شکل۲-۵۱). با اینکه دوپا نیز یکی از واسطه‌های تشکیل میلانین است، ولی در میلانوسیت‌ها انزایم های متفاوتی تایروزین را هایدروکسلیشن می کنند. دوپاکاربوکسیلیز، که یک انزایم وابسته به پایریدوکسال فاسفیت است، دوپامین بوجود ورد. در مرحله بعد، هایدوکسیلیشن به وسیله دوپامین β- اکسیدیزبه تشکیل نوراپی نفرین منجر می‌شود. در مدولای غده فوق‌الکلیوی، فینایل ایتانول امین N– میتایل ترانسفریز با استفاده از S– ادنوزیل متیونین، امین اول نوراپی نفرین را میتایلیشن می کند و اپی‌نفرین می‌سازد (شکل ۲-۵۱). تایروزین همچنین پیش‌ساز ترای یدوتیرونینو تیروکسین است.



شکل ۲-۵۱، تبدیل تایروزین به اپی نفرین و نور اپی‌نفرین در حجرات عصبی و فوق الکلیویک (PLP پایریدوکسل فاسفیت).

۱۶- فینایل الانین

بیوسنتیز فینایل الانین: این امینواسید از لحاظ تغذی ازجمله امینواسیدهای ضروری به شمار می‌رود.



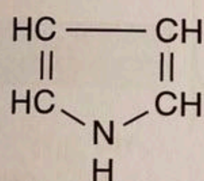
شکل ۲-۵۲، مسیرهای جایگزین کتابولیزم فینایل الانین در فینایل کیتون یوریا

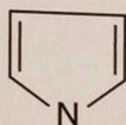
کتابولیزم فینایل الانین: فینایل الانین ابتدا به تایروزین تبدیل می‌شود (شکل ۲-۴۹ ملاحظه کنید). تعاملات بعدی آن مشابه تایروزین هستند (شکل ۲-۵۰). انواع مختلف هایپرفینایل الانینمیا ناشی از بروز نقائصی در خود فینایل الانین هایدروکسلیز (فینایل کیتون یوری، PKU، کلاسیک یا نوع I)، در دی هایدروبیوپترین ریدکتیز (انواع II و III)، و یا در بیوسنتیز دری هایدروبیوپترین (انواع IV و V) هستند (شکل۲-۴۹). در این اختلالات کتابولیت های مختلفی دفع می‌شوند (شکل۲-۵۲). رژیم غذایی کم فینایل الانین می‌تواند از عقب ماندگی ذهنی ناشی از PKU جلوگیری کند.

ترکیب پورفیرین و صباغات صفراوی

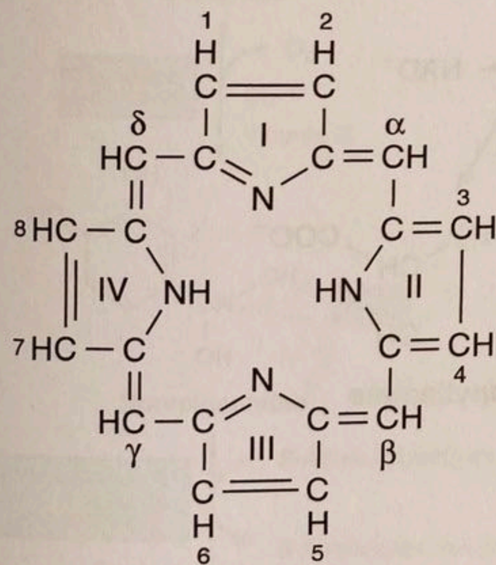
بیوشیمی پورفیرین و صباغات صفراوی در این بخش مورد بررسی قرار می‌گیرد. این دو موضوع ارتباط نزدیکی با یکدیگر دارند، چون هِیم از پورفیرین و آهن ساخته می‌شود و محصولات تجزیه هِیم صباغات صفراوی و آهن هستند.

پورفیرین‌ها ترکیباتی حلقوی هستند که با اتصال چهار حلقه پایرولی به وسیله پلهای مِتین (−HC=) به‌وجود می‌آیند (شکل۲-۵۳).





Pyrrole



Porphin
($C_{20}H_{14}N_4$)

شکل ۲-۵۳، مالیکول پورفیرین

یکی از خواص بارز پورفیرین‌ها، تشکیل کمپلکس‌هایی با یون‌های فلزی است که به اتوم نایتروجن در حلقه‌های پایرولی آنها متصل می‌شوند. نمونه‌هایی از این کمپلکس‌ها عبارتند از پورفیرین‌های آن، مثل هِیم که در هموگلوبین وجود دارد و کلوروفیل که یک پورفیرین حاوی مگنیزیم است و صباغات فتوسنتیزی گیاهان به شمار می‌رود.

پروتین‌های حاوی هِیم (هموپروتین‌ها) به شکل گسترده‌ای در طبیعت یافت می‌شوند. مثال‌های از اهمیت آنها در انسان و حیوانات در جدول ۲-۲ آورده شده است.

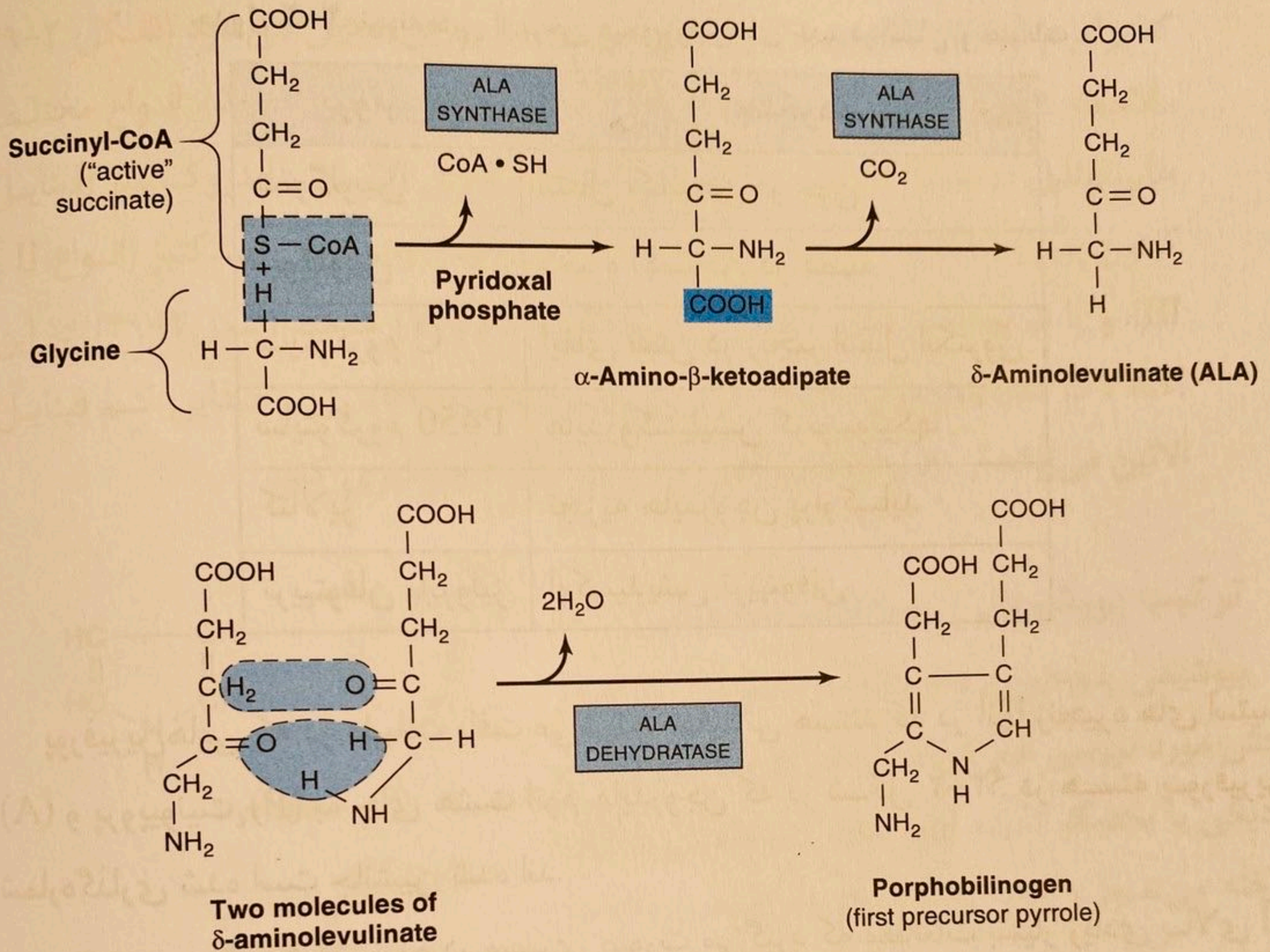
جدول ۲-۲، نمونه‌هایی از برخی هِیموپروتین‌های مهم در انسان و حیوانات

پروتین	عملکرد
هموگلوبین	انتقال اکسیجن در خون
میوگلوبین	ذخیره اکسیجن در عضله
سایتوکروم C	ایفای نقش در زنجیر انتقال الکترون
سایتوکروم P450	هایدروکسیلیشن گزنوبیوتیکها
کتالایز	تجزیه هایدروجن پراوکساید
تریپتوفان پایرولیز	اوکسیدیشن تریپتوفان

پورفیرین‌هایی که در طبیعت یافت می‌شوند، ترکیباتی هستند که در آنها زنجیره های استیت (A) و پروپیونیت (P) به جای هشت اتوم هایدروجن که در شکل ۲-53 در هسته پورفیرین شماره‌گذاری شده است جانشین شده اند.

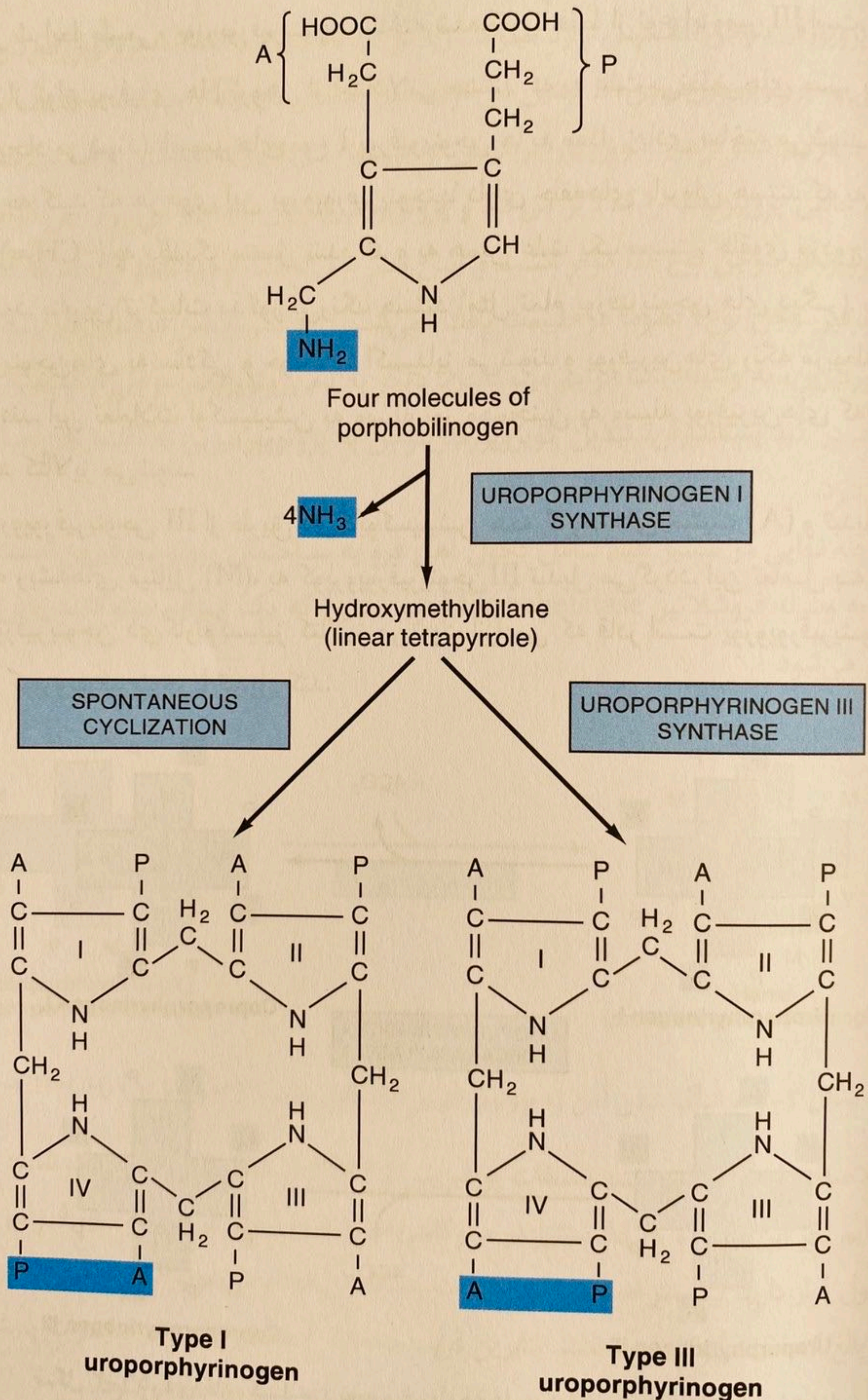
سنتیز هِیم در حجرات زنده در مسیری صورت می‌گیرد که مطالعات بسیار زیادی بالای آن انجام شده است. دو ماده شروع کننده این مسیر عبارتند از سوکسینیل- CoA، که از سیتریک اسید سایکل در میتوکاندریا مشتق می‌شود و امینواسید گلایسین. پایریدوکسل فاسفیت نیز در این تعامل برای" فعال" کردن گلایسین لازم است.

محصول تعامل ترکیبی میان سوکسینیل- CoA و گلایسین، α- امینو-β- کیتوادیپیک اسید است که به سرعت دی کاربوکسیلیشن شده و به α- امینولوولینیت (ALA) تبدیل می‌شود. این توالی به وسیله ALA سنتیز کتالایز می‌شود، که انزایم کنترول کننده سرعت بیوسنتیز پورفیرین در کبد پستانداران است. سنتیز ALA در میتوکاندریا انجام می‌شود. در سایتوزول، دو مالیکول ALA به وسیله انزایم ALA دی‌هایدریتیز یا یکدیگر ترکیب شده و دو مالیکول آب و یک مالیکول پورفوبیلینوجن (PBG) به‌وجود می‌آوردند.



شکل ۲– ۵٤، بیوسنتیز پورفوبیلینوجن

تشکیل یک تتراپایرول حلقوی – یعنی یک پورفیرین – از طریق ترکیب چهار مالیکول PBG انجام می‌شود. این چهار مالیکول PBG بصورت سر به دم (ابتدای یکی به انتهای دیگری) با یکدیگر ترکیب می‌شوند و یک تتراپایرول خطی، به نام هایدروکسی میتایل بیلن (HMB) می‌سازند. این تعامل به وسیله یوروپورفیرینوجن I سنتیز، که PBG دزامینیز یا HMB سنتیز نیز نامیده می‌شود، کتالایز می‌گردد. HMB بصورت خود بخودی حلقوی می‌شود و به یوروپورفیرینوجن I تبدیل می‌گردد (شکل ۲–۵۵ سمت چپ) و یا این که به وسیله یوروپورفیرینوجن III سنتیز به یوروپورفیرینوجن III تبدیل می‌شود (شکل ۲–۵۵ سمت راست).

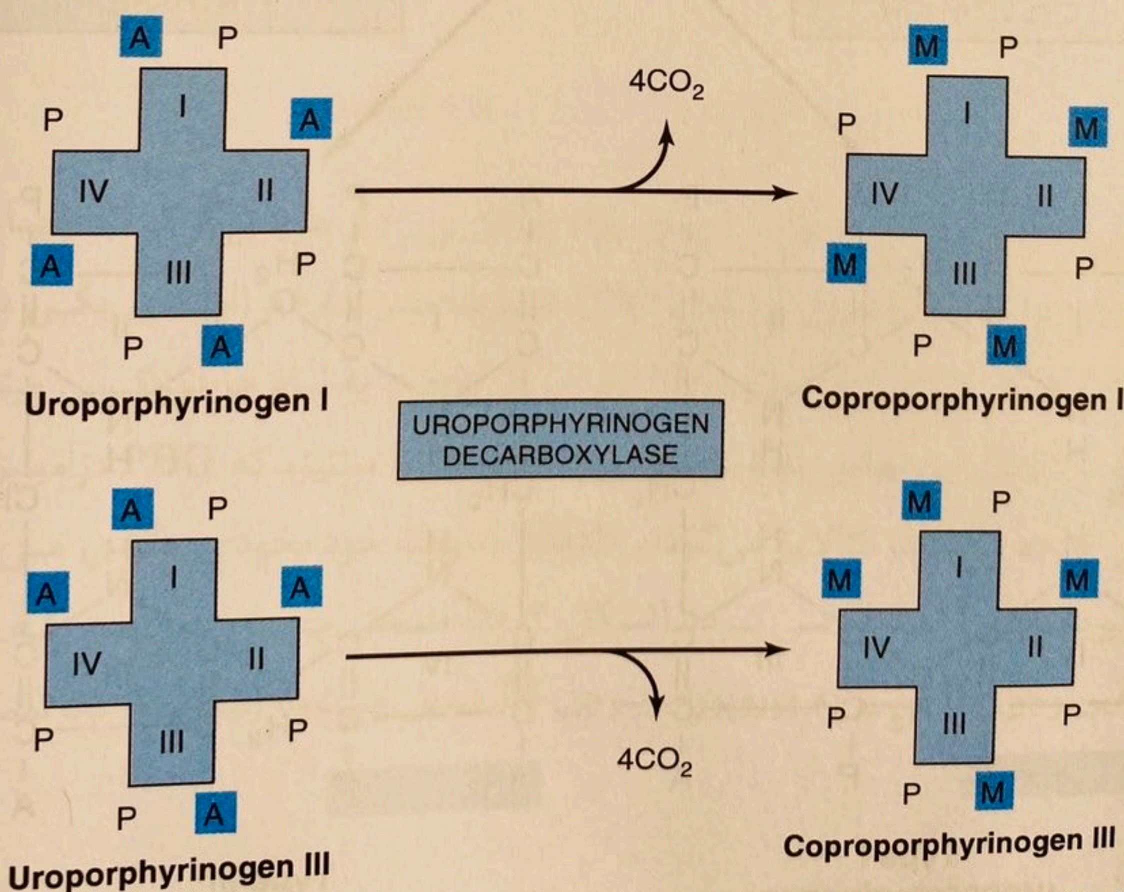


شکل ۲-۵۵، تبدیل پورفوبیلینوجن به یوروپورفیرینوجن‌ها

در شرایط طبیعی، یوروپورفیرینوجن ساخته شده تقریباً فقط از نوع ایزومیر III است، ولی در برخی از انواع پورفیری ها (گروهی از اختلالاتی هستند که به علت بی‌نظمی‌های مسیر بیوسنتیز هِیم ایجاد می‌شوند)، ایزومیرهای نوع I پورفیرینوجن ها به مقدار زیادی ساخته می‌شوند.

توجه کنید که هر دوی این یوروپورفیرینوجنها دارای حلقه‌های پایرولی هستند که به وسیله متیلن(=CH_2–) به یکدیگر متصل شده اند و به همین علت یک سیستم حلقوی مزدوج تشکیل نمی‌شود. بنابرین ترکیبات مذکور بی‌رنگ هستند (مثل تمام پورفیرینوجن های دیگر). بنابرین پورفیرینوجن‌های به سادگی و خودبخود اکسیدایز می‌شوند و پورفیرین‌های رنگه مربوطه تبدیل می‌گردند. این تعاملات اوکسیدیشن به وسیله نور وهمچنین به وسیله پورفیرین‌های که بوجود می‌آیند کتالایز می‌شوند.

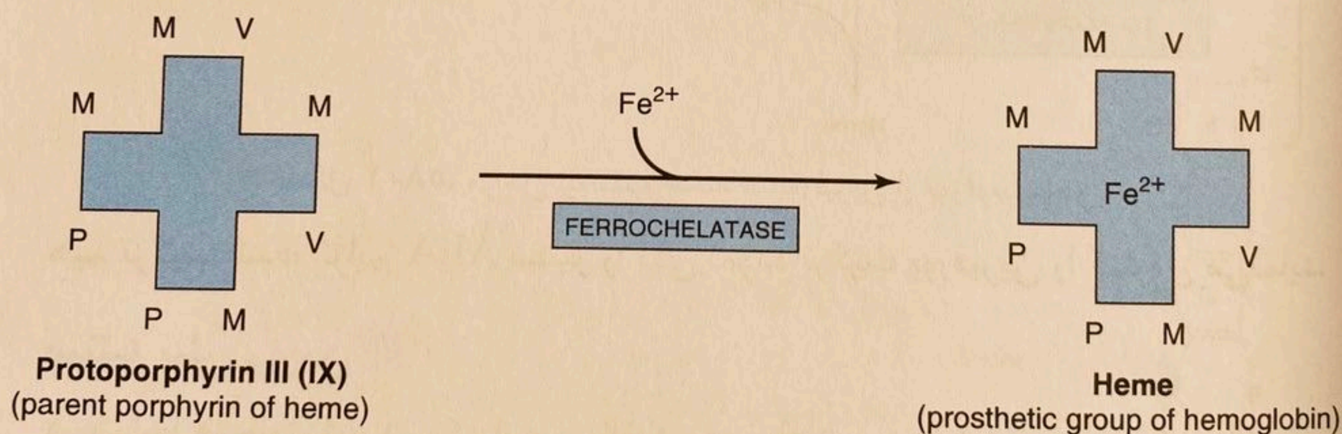
یوروپورفیرینوجن III از طریق دی‌کاربوکسیلیشن همه گروپ‌های استیت (A) و تبدیل شدن آنها به ریشه‌های میتایل (M)، به کوپروپورفیرینوجنIII تبدیل می‌گردد. این تعامل به وسیله یوروپورفیرینوجن دی‌کاربوکسیلیز کتالایز می‌شود، انزایمی که قادر است یوروپورفیرینوجنI را نیز به کوپروپورفیرینوجنI تبدیل کند.



شکل ۲-۵٦، دی کاربوکسیلیشن یوروپورفیرینوجن‌ها به کوپروپورفیرینوجن‌ها در سایتوزول (A= استایل، M = میتایل، P = پروپیونیل)

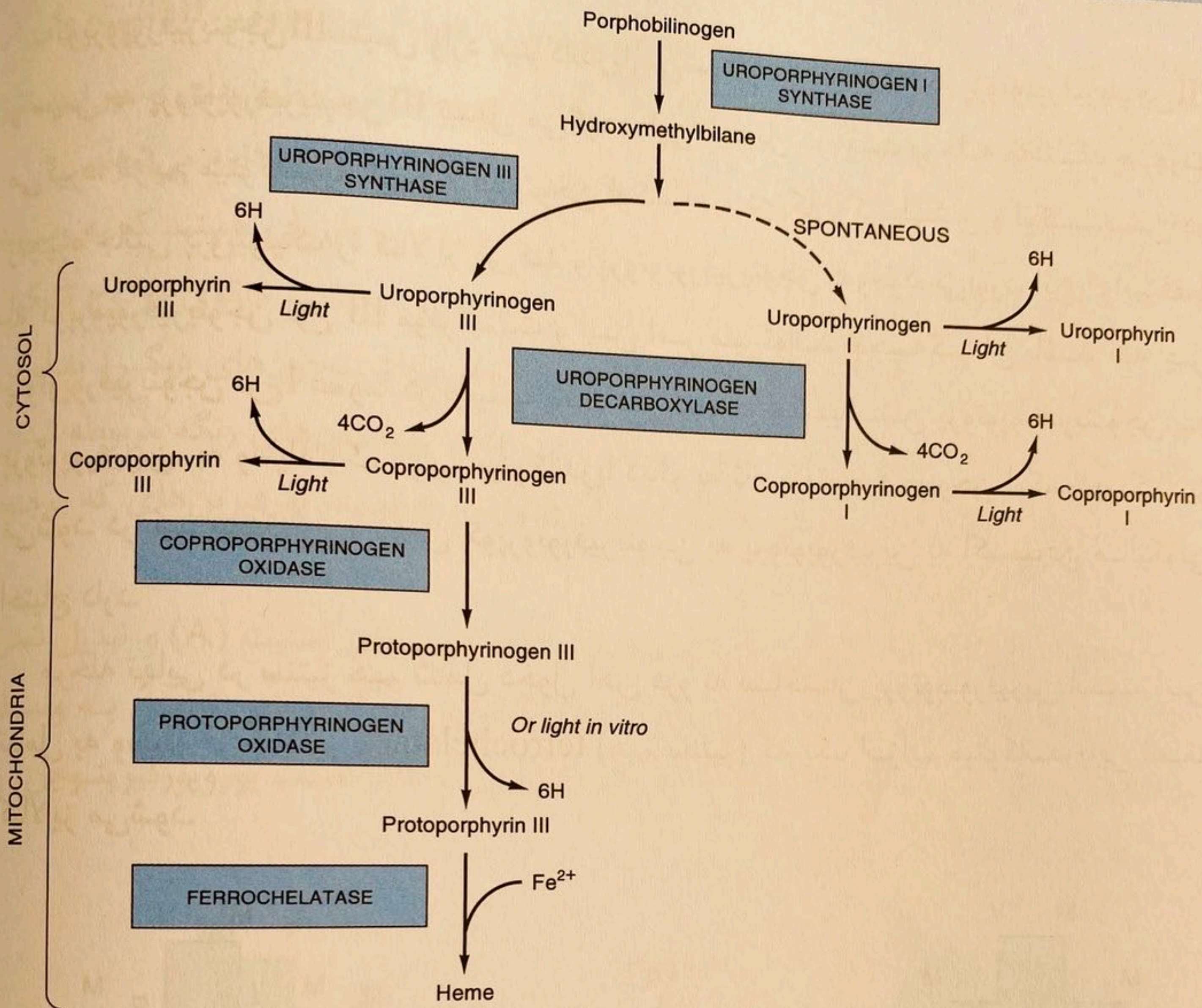
کوپروپورفیرینوجنIII سپس وارد میتوکاندریا می‌شود و در آنجا ابتدا به پروتوپورفیرینوجنIII و سپس به پروتوپورفیرینوجنIII تبدیل می‌گردد. این تبدیل در چند مرحله مختلف صورت می‌گیرد. انزایم میتوکاندریا کوپروپورفیرینوجن اوکسیدیز، دی‌کاربوکسیلیشن و اوکسیدیشن دو زنجیره جانبی پروپیونیک را کتالایز می‌کند و پروتوپورفیرینوجن به‌وجود می‌آورد. این انزایم فقط به کوپروپورفیرینوجن نوع III مؤثر است و این امر می‌تواند توجیه‌گر آن باشد که چرا پروتوپورفیرینوجن نوعI عموماً در طبیعت یافت نمی‌شوند. اوکسیدیشن پروتوپورفیرینوجن به پروتوپورفیرین، به وسیله یک انزایم میتوکاندریا دیگر به نام پروتوپورفیرینوجن اوکسیدیز کتالایز می‌شود. در کبد پستانداران، تبدیل کوپروپورفیرینوجن به پروتوپورفیرین به اکسیجن مالیکولی احتیاج دارد.

مرحله نهایی در سنتیز هِیم شامل دخول آهن فرو به ساختمان پروتوپورفیرین است. این تعامل به وسیله فروشلاتیز ferrochelatase (هِیم سنتیز) که یک انزایم میتوکاندریایی است کتالایز می‌شود.



شکل ۲-۵۷، اضافه شدن آهن به پروتوپورفیرین و تشکیل هِیم.V (= وینایل=) $-CH=CH_2$

خلاصه‌ای از مراحل بیوسنتیز مشتقات پورفیرینی از PBG در شکل ذیل نشان داده شده است. سه انزایم آخر این مسیر و ALA سنتیز در میتوکاندریا واقع شده است. در حالیکه سایر انزایم ها در سایتوزول قرار دارند. بیوسنتر هِیم در اکثر حجرات پستانداران انجام می‌شود، البته به غیر از کریوات حمراء بالغ که فاقد میتوکاندریا هستند. بنابرین قریب به ۸۵ ٪ سنتیز هِیم در حجرات پیش‌ساز اریتروئید در مغز استخوان و قسمت اعظم مابقی آن در حجرات کبدی انجام می‌شود.

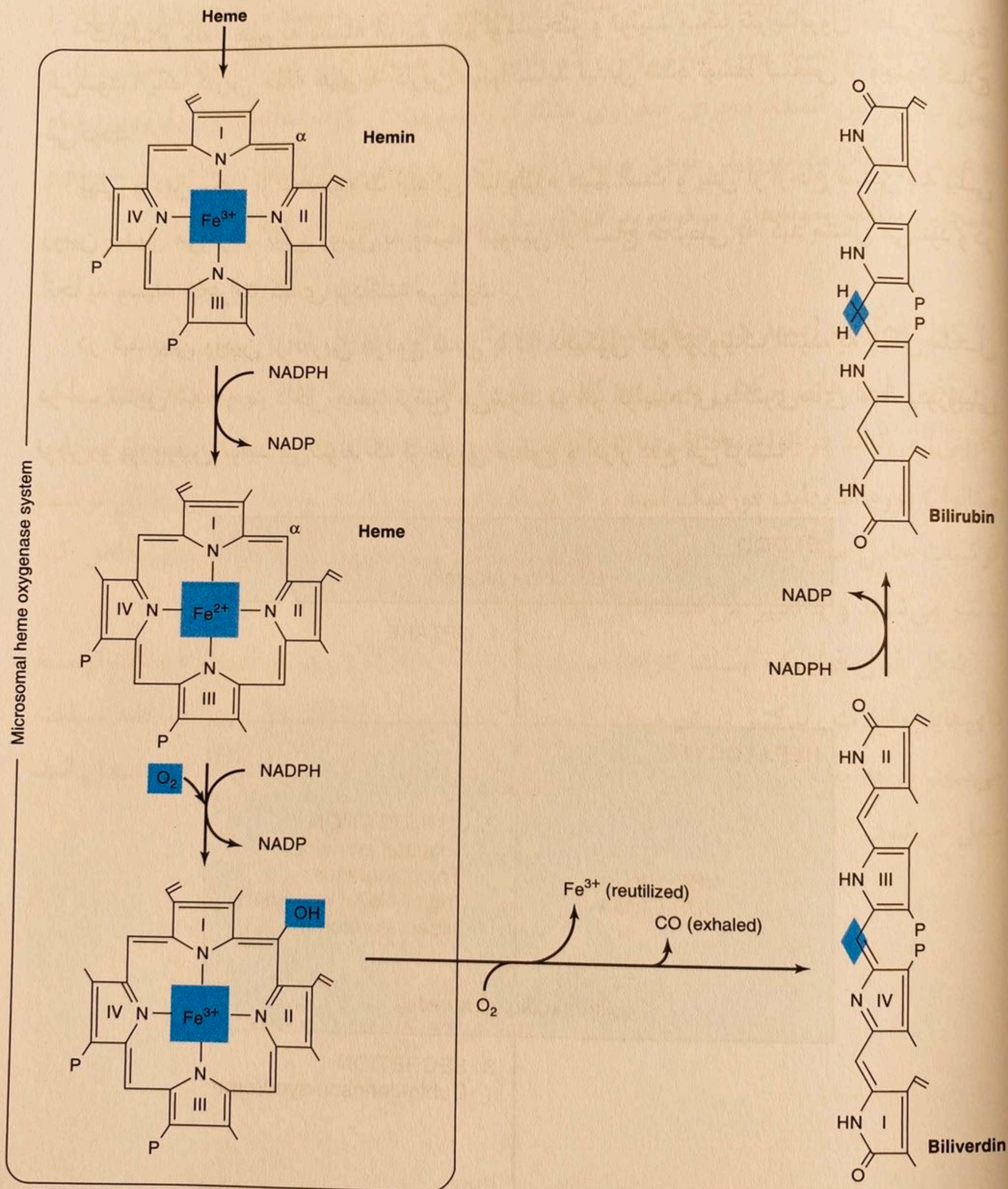


شکل ۲-۵۸، مراحل بیوسنتیز مشتقات پورفیرین از پورفوبیلینوجن.

هِیم ترکیب شده، انزایم ALA سنتیز را نهی نموده ترکیب پورفیرین را کنترول می‌نماید.

سنتیز بیلی روبین

در شرایط فزیولوژیک، در یک انسان بالغ در هر ساعت صد تا دوصد ملیون کریوات حمراء تخریب می‌شود. بنابرین، در یک انسان ۷۰ کیلوگرامی، روزانه تقریباً ۶ گرام هموگلوبین باز چرخ (turns over) پیدا می کند. هنگام که هموگلوبین در بدن تخریب می‌شود، گلوبین به امینواسیدهای تشکیل‌دهنده آن تجزیه می‌شود، که این امینواسیدها مجدداً مورد استفاده قرار می‌گیرند، آهن هِیم نیز وارد منابع آهن بدن می‌شود و مجدداً مورد استفاده قرار می‌گیرد. قسمت پورفیرین بدون آهن هِیم نیز تجزیه می‌شود، که این امر عمدتاً در حجرات رتیکولواندوتلیال کبد، طحال و مغز استخوان انجام می‌گیرد.

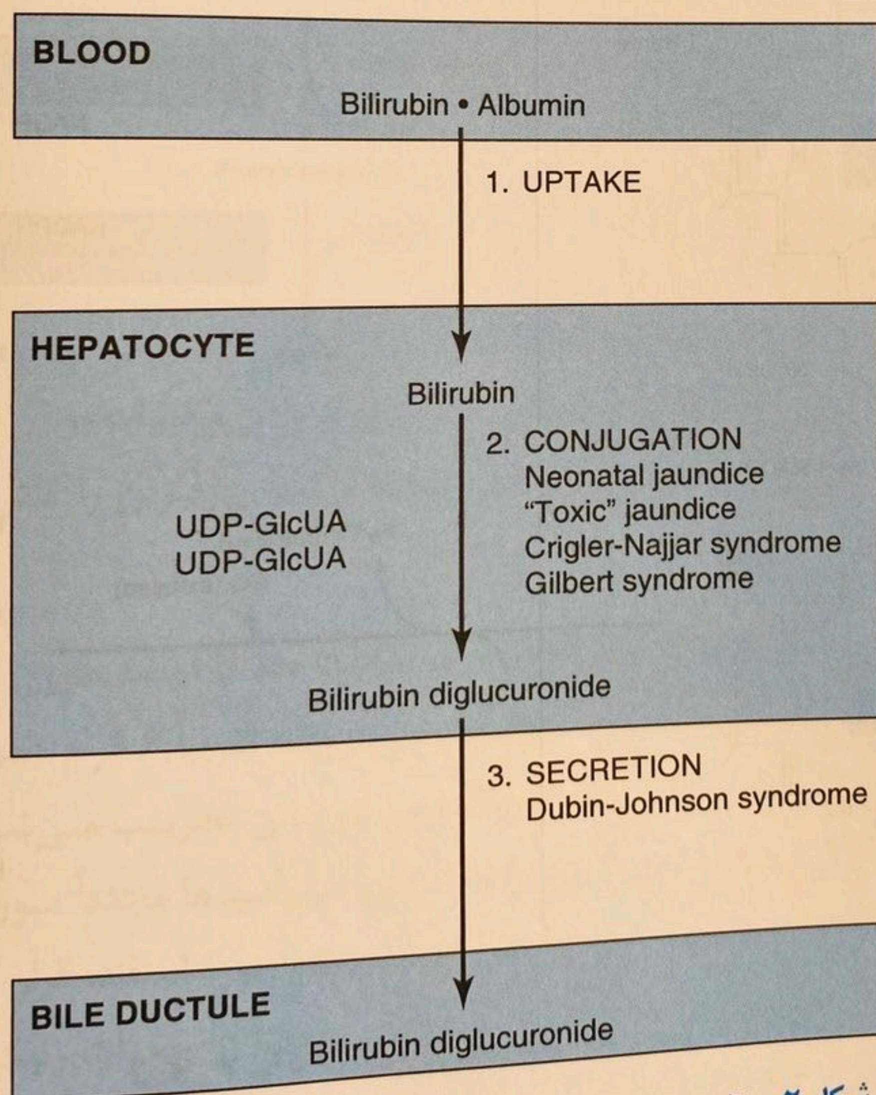


شکل ۲-۵۹، نمایش سیستم هِیم اوکسیجنیز میکروزومی

کتابولیزم حلقه هِیم به وسیله انزایم هِیم اوکسیجنز و تولید یک تتراپایرول خطی شروع می‌شود.۳ یک کاربن حلقه هِیم به کاربن مونواکساید تبدیل شده توسط تنفس از وجود خارج می‌گردد.

بیلی وردین یکی از محصولات ابتدائی کتابولیزم هِیم است و پس از ارجاع شدن به بیلی روبین تبدیل می‌گردد. بیلی روبین به وسیله البومین از انساج محیطی به کبد منتقل می‌شود و در آنجا به وسیله حجرات کبدی برداشته می‌شود.

در کبد بیلی روبین از طریق مزدوج شدن با دو مالیکول گلوکورونیک اسید، به شکل منحل در آب تبدیل شده و به داخل صفرا ترشح می‌شود. در اثر انزایم‌های باکتری‌های امعأ، یوروبیلی نوجن و یوروبیلین تولید می‌شوند که از طریق مدفوع و ادرار دفع می‌گردند.



شکل ۲-۶۰، نمایش سه عملیه اصلی (برداشت، مزدوج شدن، و ترشح) دخیل در انتقال بیلی‌روبین از خون به صفرا

یرقان (زردی) در نتیجه بالا رفتن سطح بیلی روبین در خون به‌وجود می‌آید. علـل یرقـان را می توان به سه دسته پیش کبدی (مثل کم خونی های همولیتیک)، کبـدی (مثـل هپاتیـت)، و پس کبدی (مثل انسداد مجرای صفراوی مشترک) تقسیم‌بندی کرد. اندازه‌گیری بیلی‌روبین تـام و غیرمزدوج پلازما، یوروبیلی نوجن و بیلی روبین ادرار، و برخی از انزایم‌های خاص در سیروم و همچنین مطالعه نمونه‌های مدفوع، به افتراق میان این علل کمک می‌کند.

رول فولیک اسید در میتابولیزم پارچه‌های یک کاربن دار

بعضی مسیرهای ترکیبی به پارچه کاربن طاق اضافی ضـرورت دارد. ایـن (واحـدهای یـک کاربنی) می‌تواند در انواع مختلف حالات اوکسیدیشن وجود داشته باشد. ایـن‌هـا شـامل میتـان، میتانول، فورم الدیهاید، فورمیک اسید و کاربونیک اسید مـی‌باشـند. واحـد کـارین طـاق توسـط ترکیبات حامل مثل تتراهایدروفولیک اسید و S- ادینوزیل متیونین به ساختمان‌های خاص کـه سنتیز می‌شوند و یا تغییر می‌کنند انتقال پیدا می‌کند.

شکل فعال فولیـک اسـید، تتراهایـدروفولیک اسـید (THF) اسـت، کـه از فـولات توسـط دای‌هایدروفولات ریدکتیز در دو مرحله کـه بـه دو مـالیکول NADPH ضـرورت دارد سـاخته می‌شود. پارچه یک کاربن‌دار توسط THF که در نایتروجن N_5 یا N_{10} و یا هـردو متـصل انـد، حمل می‌شود.

Tetrahydrofolate (THF)

H_2N N N 8 7 6 5 9 CH_2 10 N H C O N H CH $COO^{\ominus}$ CH_2 CH_2 C=O $(Glu)_n$ OH

Formate → Formyl - THF → 10-Formyltetrahydrofolate → Purines

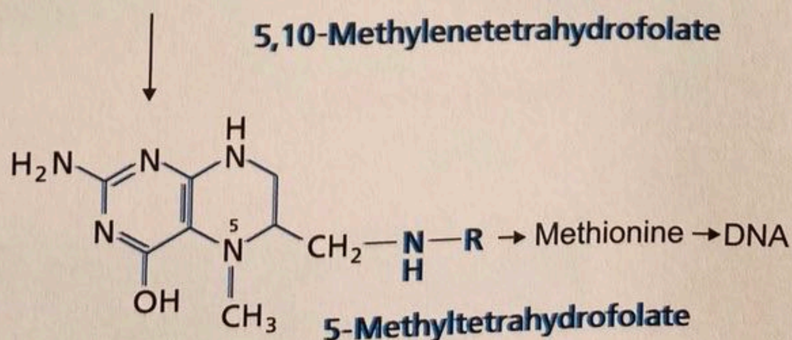
10-Formyltetrahydrofolate

Histidine → Forminmino - THF

5,10-Methenyltetrahydrofolate

Serine, Glycine, Choline → Methylene - THF →

5,10-Methylenetetrahydrofolate → Serine; TMP + dihydrofolate



شکل ۲-۶۱، رول فولیک اسید در میتابولیزم

میتابولیزم نوکلیوتایدهای پیورین و پایریمیدین

انساج بدن انسان می‌توانند پیورین‌ها و پایریمیدین‌ها را از واسطه‌های امفی بولیک بسازند. نوکلئیک اسیدها و نوکلیوتایدهای موجود در غذا (که البته وجود شان در غذا ضروری نیست)، در جهاز هضمی به مونونوکلیوتایدها تجزیه می‌شوند و پس از آن ممکن است جذب شده و یا به بیزهای پیورین و پایریمیدین تبدیل گردند. بیزهای پیورینی سپس اوکسیدی شده و به یوریک اسید مبدل می‌گردند، یوریک اسید نیز جذب می‌شود و از راه ادرار دفع می‌شود. پیورین‌ها و پایریمیدین‌های موجود در غذا به مقدار ناچیز در نوکلئیک اسیدهای انساج وارد می‌شوند (و یا اصلاً وارد نمی‌شوند)، ولی ترکیبات تزریقی آنها در ساختمان نوکلئیک اسیدها شرکت می‌کنند. براین اساس، با اندازه‌گیری میزان دخول تایمیدین تزریقی در ساختمان DNA تازه ساخته شده، می‌توان سرعت سنتیز DNA را اندازه‌گیری کرد.

بیوسنتیز نوکلیوتایدهای پیورین

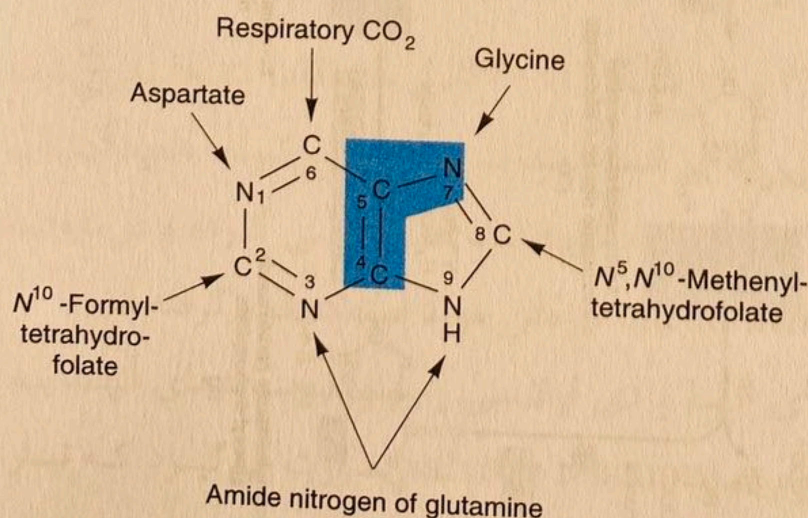
به استثنای انگل‌های یک حجروی، همه موجودات زنده، نوکلیوتایدهای پیورین و پایریمیدین می‌سازند. سنتیز آنها از واسطه‌های امفی بولیک، با سرعت کنترول شده و متناسب با همه اعمال حجره پیش می‌رود. برای تحقق هوموستاز، میکانیزم‌های در داخل حجره وجود دارند که اندازه ذخیره نوکلیوتاید ترای فاسفیت (NTPs) را حس کرده و تنظیم می‌کنند و در هنگام رشد یا ترمیم و بازسازی انساج که حجرات به سرعت تقسیم می‌شوند، این ذخیره را افزایش می‌دهند.

در سنتیز نوکلیوتاید پیورین سه عملیه دخالت دارد، که به ترتیب اهمیت دارند عبارتند از:

۱- سنتیز از واسطه‌های امفی بولیک (سنتیز در داخل بدن)

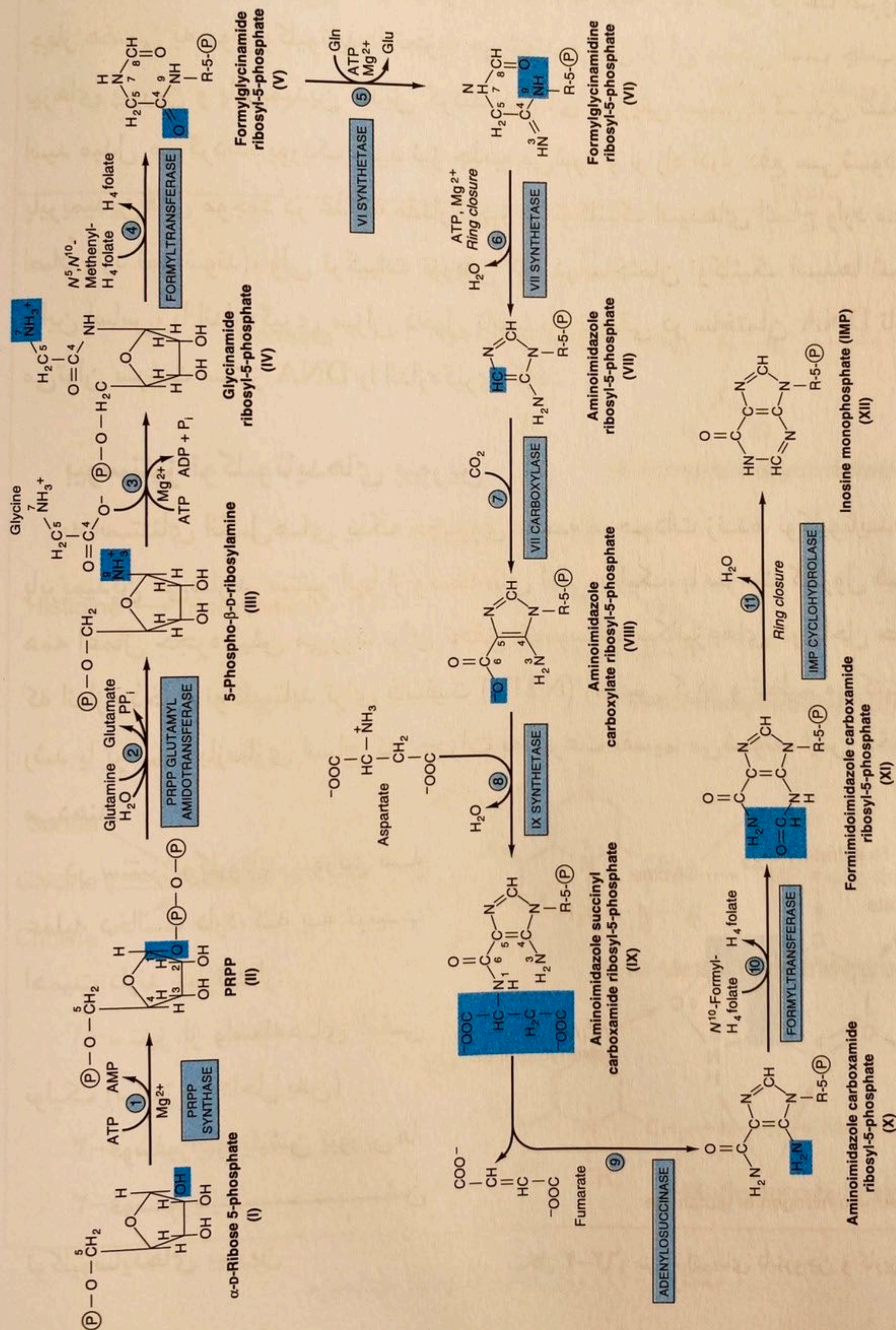
۲- فوسفورایبوزیلیشن پیورین‌ها

۳- فوسفوریلیشن نوکلیوسایدهای پیورین



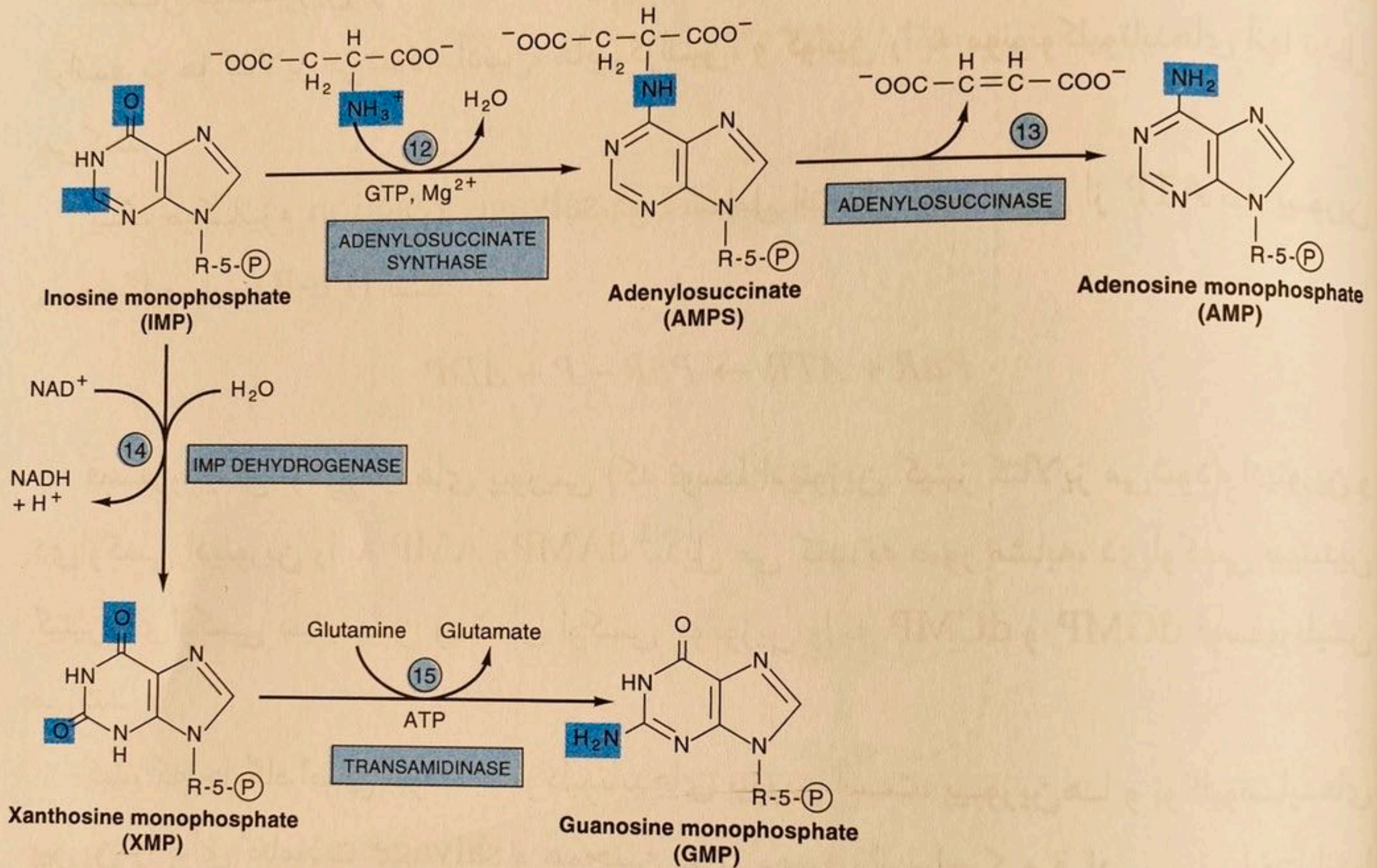
شکل ۲-۶۲، منشاء اتم‌های نایتروجن و کاربن در حلقه پیورین

شکل ذیل واسطه‌ها و تعاملات مربوط به تبدیل α-D- رایبوز ۵- فاسفیت به اینوزین مونوفاسفیت (IMP) (که به وسیله ۱۱ انزایم کتالایز می‌شوند) را نشان می‌دهد.



شکل ۲-۶۳، بیوسنتز پیورین از رایبوز ۵- فاسفیت و ATP [۷۶]

شاخچه‌های مجزای این مسیر سپس به تولید AMP و GMP منتهی می‌شوند. در مرحله بعد با انتقال فوسفوریل از ATP، AMP و GMP به ADP و GDP تبدیل می‌شوند. تولید GDP به GTP به انتقال یک گروه فوسفوریل دیگر از ATP نیاز دارد، در حالیکه تبدیل ADP به ATP عمدتاً از طریق اوکسیدتیف فوسفوریلیشن انجام می‌شود.

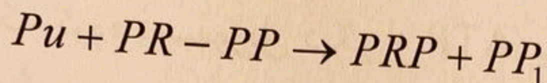


شکل ۲-٦٤، تبدیل IMP به AMP و GMP

کاربن های اضافه شده در تعاملات ۴ و ۱۰ شکل (۲-۶۳)، از مشتقات تتراهایدروفولیت بدست آمده اند. حالت های کمبود پیورین، که در انسان بندرت مشاهده می‌شوند، عموماً بازتاب کمبود فولیک اسید هستند. ترکیباتی که تولید تتراهایدروفولیت ها را نهی کرده و در نتیجه سنتیز پیورین را مسدود می‌کنند، در chemotherapy سرطان مورد استفاده قرار گرفته اند.

تبدیل پیورین‌ها، رایبونوکلیوسایدهای آنها و دی اوکسی رایبونوکلیوسایدهای آنها، به مونونوکلیوتایدها، از طریق تعاملات موسوم به (salvage reaction) صورت می‌گیرد که نیاز آنها به انرژی بسیار کمتر از مسیر سنتیز در داخل بدن است. یک میکانیزم مهم‌تر عبارت است از فوسفورایبوزیلیشن یک پیورین آزاد (Pu) و تشکیل یک پیورین ́۵- مونونوکلیوتاید (Pu-RP)

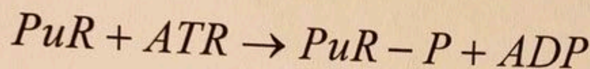
که به وسیله 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate (PRPP) (ساختمان II، شکل ۲-۶۵) انجام می‌شود.



$$Pu + PR - PP \rightarrow PRP + PP_1$$

انتقال فوسفوریل از ATP (که توسط ادینوزین – و هایپوگزانتین – فوسفورایبوزیل ترانسفریز ها کتالایز می‌شود)، آدنین، هایپوگزانتین، و گوانین را به مونونوکلیوتایدهای آنها تبدیل می‌کند.

یک میکانیزم salvage reaction دوم، شامل انتقال فوسفوریل از ATP به پیورین رایبونوکلیوساید (Pu-R) است:



$$PuR + ATR \rightarrow PuR - P + ADP$$

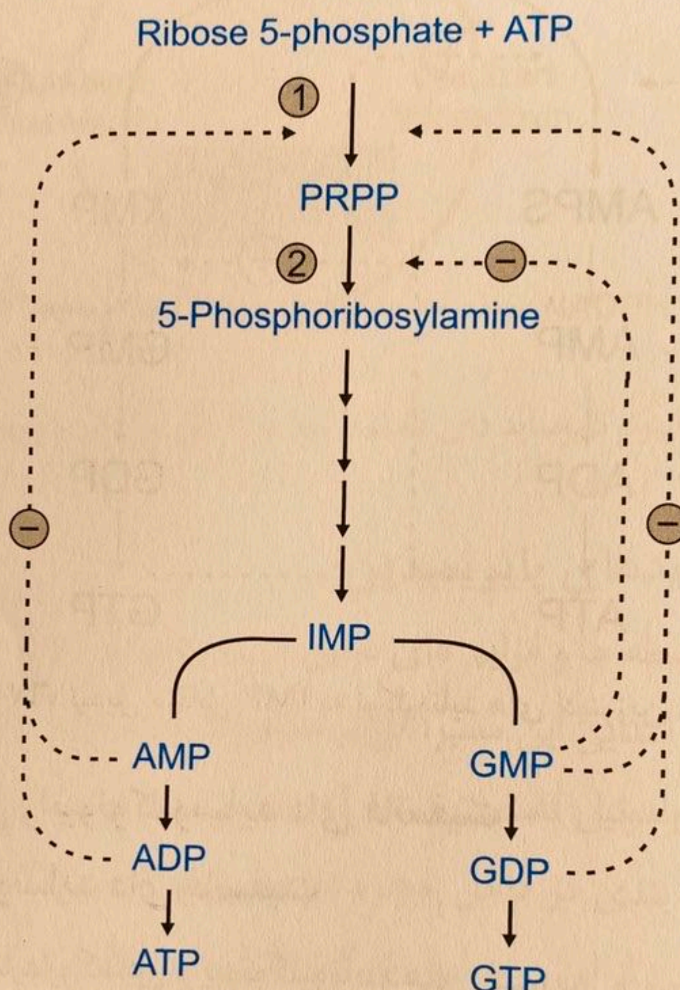
فوسفوریلیشن نوکلیوتایدهای پیورینی (که توسط ادینوزین کینیز کتالایز می‌شود)، ادینوزین و دی‌اوکسی ادینوزین را به AMP وdAMP تبدیل می کند. به صور مشابه، دی‌اوکسی سیتیدین کینیز، دی‌اوکسی سیتیدین و '۲ دی اوکسی گوانوزین را به dCMP و dGMP فوسفوریلیشن می‌کند.

کبد، که جایگاه اصلی بیوسنتیز نوکلیوتایدهای پیورین است، پیورین‌ها و نوکلیوسایدهای پیورین را برای تعاملات salvage و همچنین برای مصرف انساج که قادر به ساخت آنها نیستند،فراهم می کند. به عنوان مثال، مغز انسان دارای میزان اندکی از PRPP گلوتامیل آمید و ترانسفریز است (تعامل ۲، شکل ۲-۶۳) و بنابرین تا حدودی به پیورین‌های خارجی متکی است. کریوات سرخ و لکوسیت‌های چند هسته‌ای قادر به سنتیز ۵- فوسفورایبوزیل امین (ساختمان III، شکل ۲-۶۳) نیستند و به همین دلیل از پیورین‌های خارجی برای ساختن نوکلیوتایدها استفاده می‌کنند.

تنظیم بیوسنتیز نوکلیوتایدهای پیورین

از آنجا که در بیوسنتیز IMP از گلایسین، گلوتامین، مشتقات تتراهایدروفولیت، اسپرتیت و ATP استفاده می‌شود، تنظیم بیوسنتیز پیورین بسیار سودمند است. مهم‌ترین عامل تعیین‌کننده میزان بیوسنتیز نوکلیوتایدهای پیورین در بدن، غلظت PRPP است، که مقدار موجودی آن به

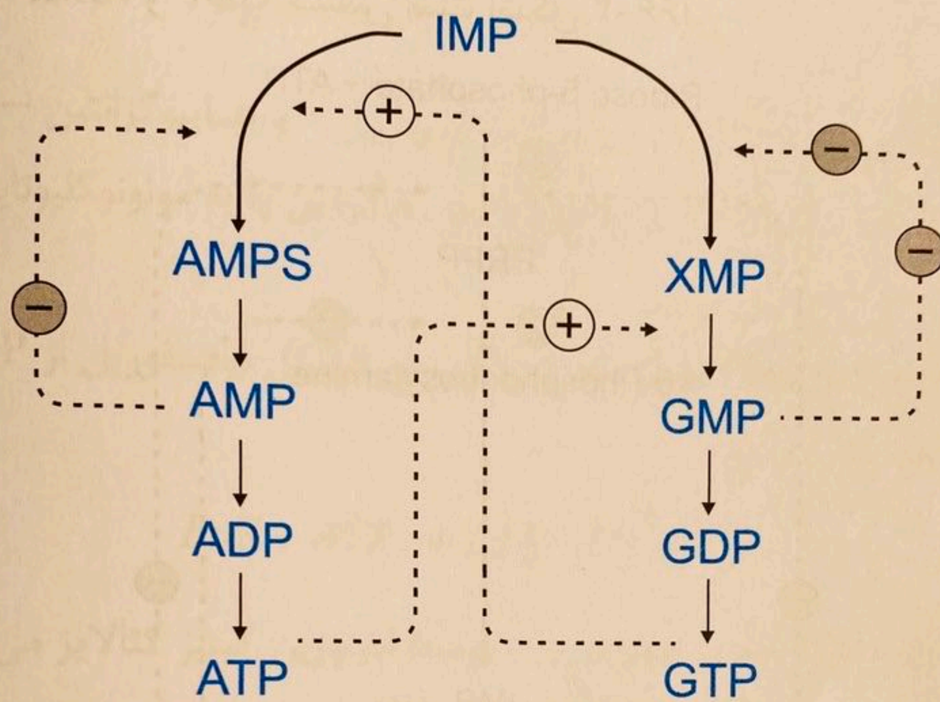
میزان سنتیز، مصرف و تخریب آن بستگی دارد. میزان سنتیز PRPP به مقدار دسترسی به رایبوز ۵- فاسفیت و فعالیت PRPP سنتیز بستگی دارد: این انزایم به نهی فیدبکی به وسیله AMP، ADP، GMP، و GDP حساس است (شکل ۲-۶۶).



شکل ۲-٦٦، کنترول سرعت بیوسنتیز نوتشکیل نوکلیوتاید پیورین

تبدیل IMP به AMP و GMP به وسیله دو میکانیزم تنظیم می‌شود (شکل۲-۶۷). AMP و GMP به صورت فیدبک به ترتیب ادینیلوسوکسینیت سنتیز و IMP دی‌هایدروجنیز را نهی می‌کنند (تعامل ۱۲ و۱۴، شکل ۲-۶۴). به علاوه، تبدیل IMP به ادینیلوسوکسینیت در مسیر ساخت AMP، به GTP نیاز دارد، و تبدیل گزانتینیلیت (XMP) به GMP، نیازمند ATP است. این تنظیم متقابل میان مسیرهای میتابولیزم IMP، سبب می‌شود که وقتی کمبود یکی از نوکلیوتایدها وجود دارد، سنتیز نوکلیوتاید پیورینی دیگر نیز کاهش پیدا کند. AMP و GMP همچنین هایپوگزانتین- گوانین فوسفورایبوزیل ترانسفریز را نهی می‌کنند: این انزایم

هایپوگزانتین و گوانین را بـه IMP و GMP تبـدیل مـی‌کنـد (شـکل۲-۶۵). GMP بـصورت فیدبکی PRPP گلوتامیل امیدوترانسفریز را نیز نهی می‌کند. (تعامل ۲، شکل ۲-۶۵)

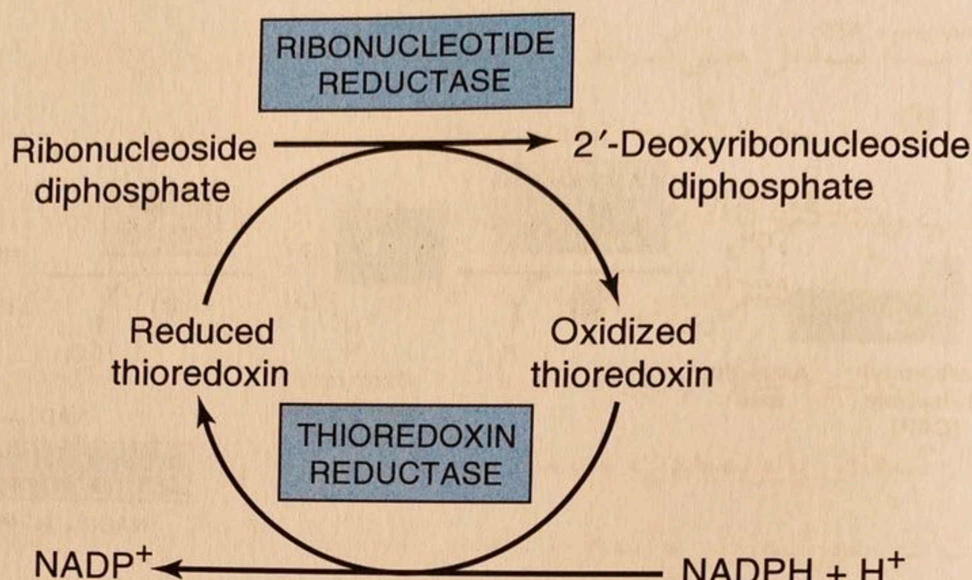


شکل ۲-٦٧، تبدیل متقابل IMP به نوکلیوتاید های ادینوزین و گوانوزین

تشکیل دی اوکسی رایبونوکلیوساید دای فاسفیت

از ارجاع رایبونوکلیوساید دای فاسفیت

از ارجاع شـدن[۱] ۲ هایدروکسیل رایبونوکلیوتایـدهای پیـورین و پیریمیـدن، کـه بـه وسـیله کمپلکس رایبونوکلیوتایدریدکتیز کتالایز می‌شود (شکل ۲-۶۸)، دی اوکسی رایبونوکلیوساید دای فاسفیت ها (dNDPs) بوجود می آیند. این کمپلکس انزایمی فقط هنگامی فعال مـی‌شـود کـه حجرات فعالانه اقدام به سنتیز DNA می‌کنند. این تعامـل ارجـاع بـه تیوردوکـسین ریـدکتیز و NADPH احتیاج دارد. اولین عامل ارجاع کننده، تیوردوکسین ارجاع شده است کـه بـه وسـیله NADPH – تیوردوکسین ریدکتیز ساخته می‌شود. ارجاع شده رایبونوکلیوساید دای فاسفیت به دی اوکسی رایبونوکلیوساید دای فاسفیت به وسیله میکانیزم پیچیده‌ای کنترول می‌شود و به این ترتیب تولید متوازن و هماهنگی از دی اوکسی رایبونوکلیوتایدها صورت می‌گیرد که برای سنتیز DNA ضروری است.



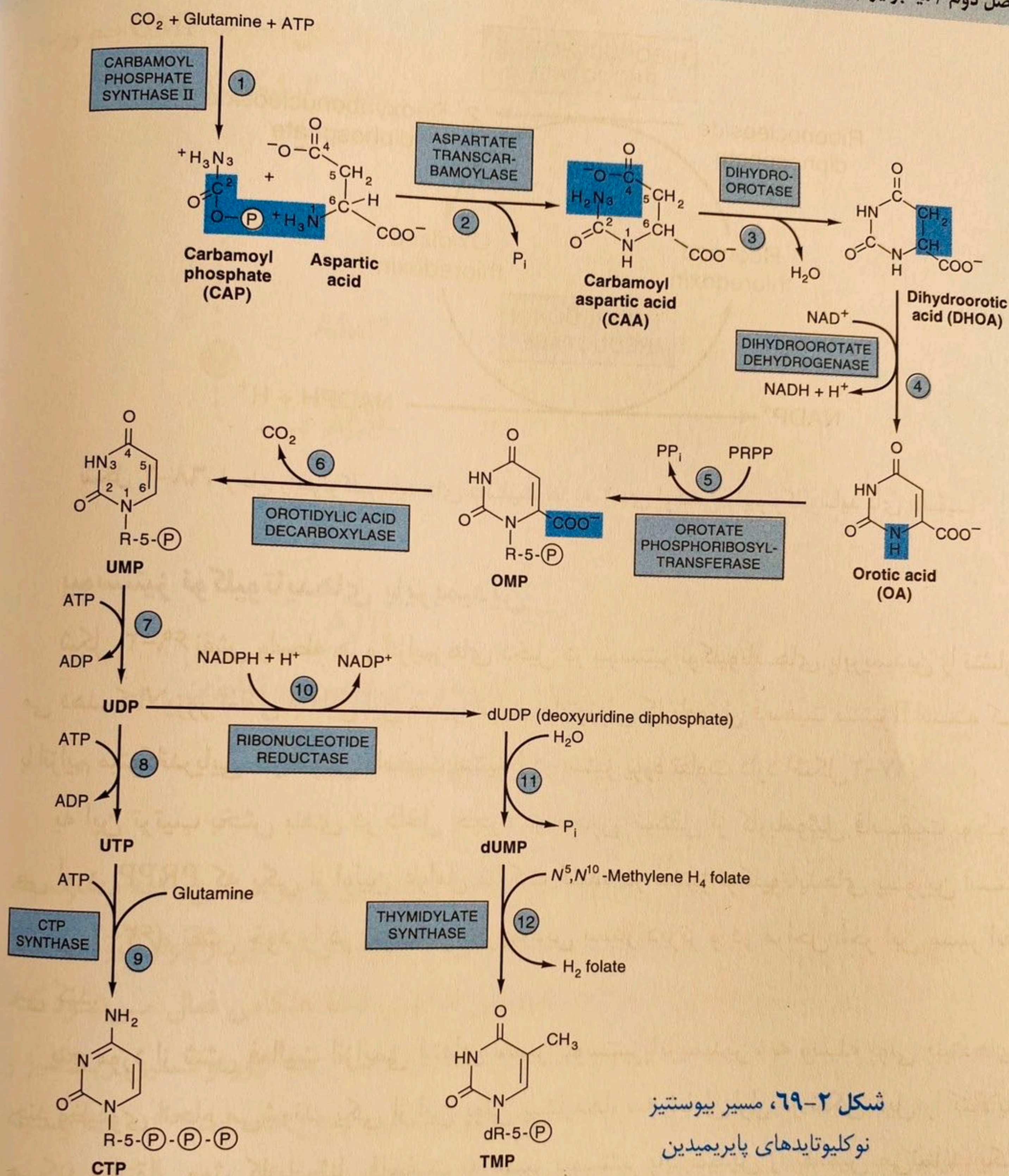
شکل ۲–۶۸، ارجاع رایبونوکلیوساید دای فاسفیت ها به ۲ دی اوکسی رایبونوکلیوساید دای فاسفیت

بیوسنتیز نوکلیوتایدهای پایریمیدین

شکل ۲–۶۹ نقش واسطه ها و انزایم های دخیل در بیوسنتیز نوکلیوتایدهای پایریمیدین را نشان می دهد. کتالایزور تعامل ابتدایی این مسیر، انزایم سایتوزولی کارباموئیل فاسفیت سنتیز II است، که با انزایم میتوکاندریایی کارباموئیل فاسفیت سنتیز I در سنتیز یوره تفاوت دارد (شکل۲–۱۷).

به این ترتیب بخش بندی در داخل حجره دو مخزن مستقل از کارباموئیل فاسفیت بوجود می آورد. PRPP که یکی از اولین عوامل شرکت کننده در سنتیز نوکلیوتایدهای پیورین است (شکل ۲–۶۳)، نقش خود را در بیوسنتیز پایریمیدین بسیار دیرتر و در مراحل آخر این مسیر ایفا می کند.

پنج مورد از شش فعالیت انزایمی ابتدای مسیر بیوسنتیزپایریمیدین، به وسیله پولی پیپتدهای چند وظیفوی انجام می‌شوند. یکی از این پولی پیپتایدها، سه تعامل اول در شکل ذیل را کتالایز می‌کند و انتقال موثر کارباموئیل فاسفیت به مسیر بیوسنتیز پایریمیدین را تضمین می‌نماید. یک انزایم دو وظیفوی دیگر نیز تعامل ۵ و ۶ در (شکل ۲ – ۶۹) را کتالایز می کند.



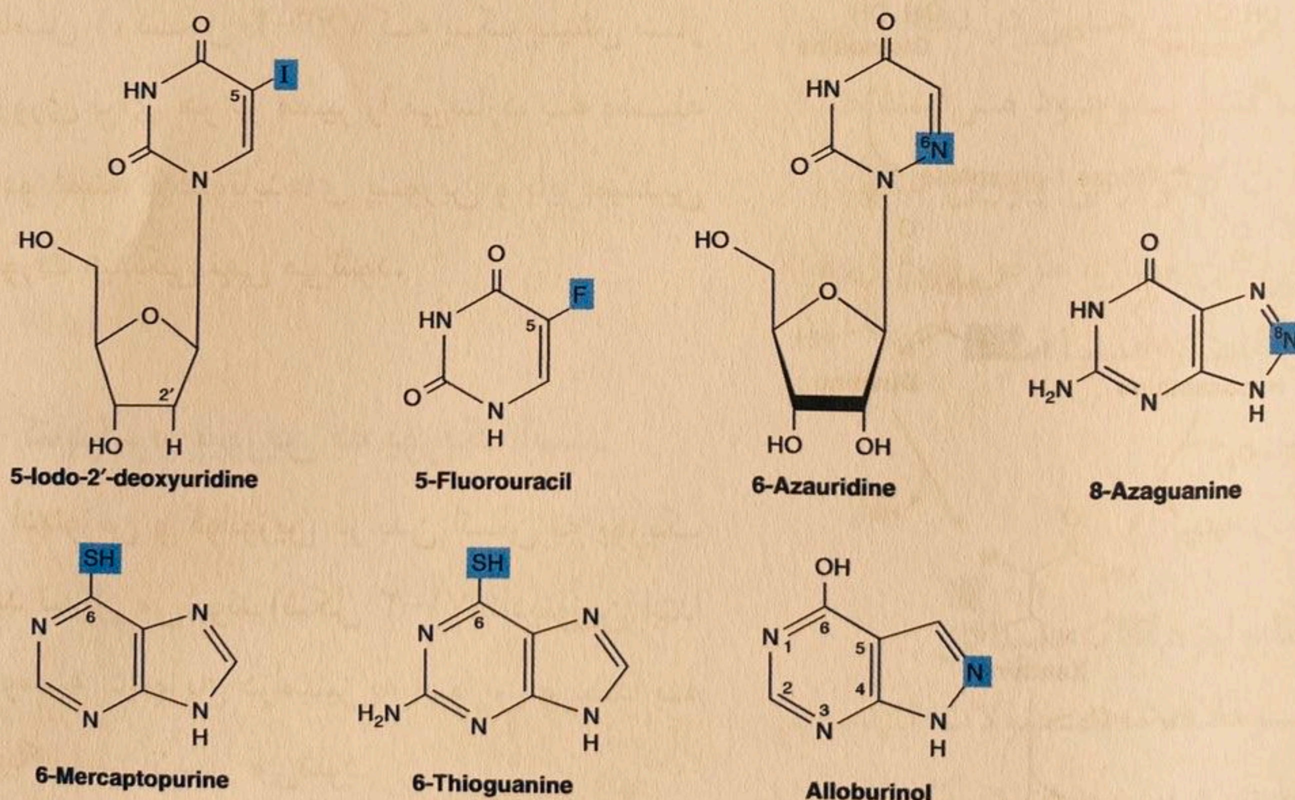
شکل ۲–۶۹، مسیر بیوسنتیز نوکلیوتایدهای پایریمیدین

نقش میتوتریکسیت در ارجاع دی هایدروفولیت

تعامل ۱۲ در شکل ۲–۶۹ تنها تعامل بیوسنتیز نوکلیوتایدهای پایریمیدین است که به یکی از مشتقات تتراهایدروفولیت احتیاج دارد. گروپ متیلن در N_5، N_{10} – متیلن تتراهایدروفولیت، به گروپ متیل ارجاع می‌شود و پس از انتقال این گروپ، تتراهایدروفولیت اوکسیدایز می‌شود و به

دای هایدرو فولیت تبدیل می‌گردد. برای این که سنتیز پایریمیدین ادامه پیدا کند، دای‌هایدروفولیت باید مجدداً به تتراهایدروفولیت ارجاع شود و این تعامل به وسیله دای‌هایدروفولیت ریدکتیزکتالایز می‌گردد. حجرات در حال تقسیم که باید TMP و دای‌هایدروفولیت تولید کنند، براساس آنچه که گفته شد بیش از همه نسبت به نهی کننده‌های دای‌هایدروفولیت ریدکتیز، نظیر دوای ضد سرطان میتوتریکسیت حساس هستند.

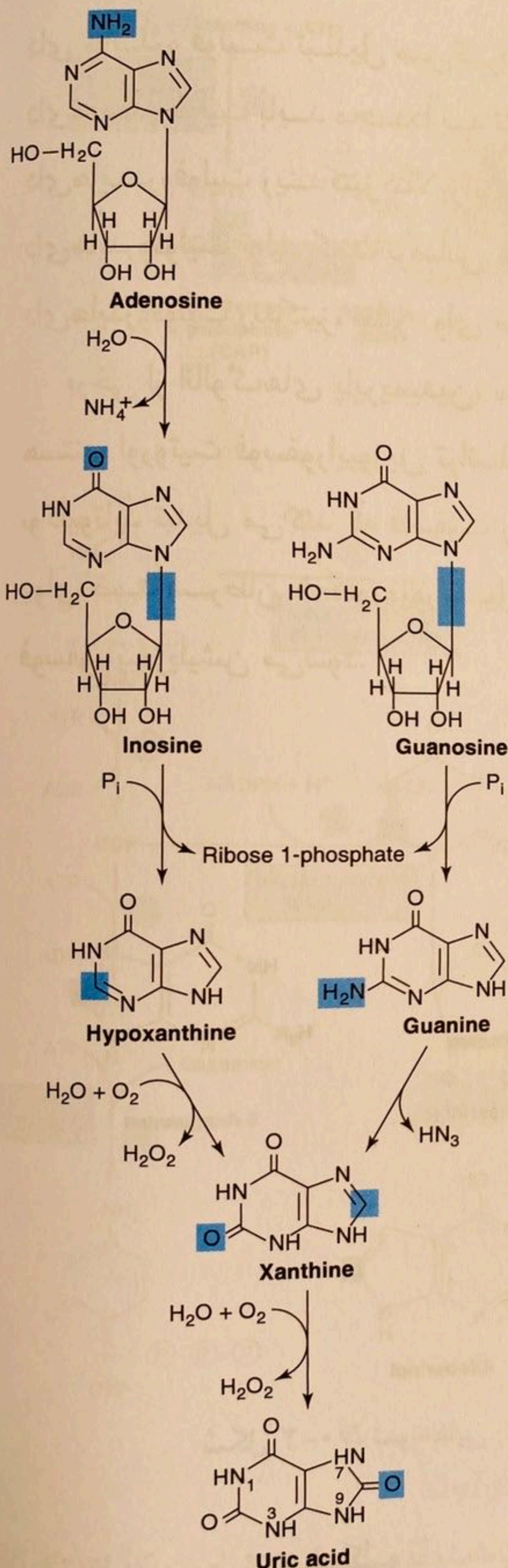
برخی از انالوگ‌های پایریمیدین، سبستریت انزایم‌های بیوسنتیز نوکلیوتایدهای پایریمیدین هستند. اوروتیت فوسفورایبوزیل ترانسفریز (تعامل ۵، شکل ۲-۶۹) دوای آلوپیورینول را به یک نوکلیوتاید تبدیل می‌کند که فاسفیت رایبوزیل آن به N_1 در حلقه پایریمیدین متصل شده است. دوای ضد سرطان ۵-فلورویوراسیل نیز به وسیله اوروتیت فوسفورایبوزیل ترانسفریز، فوسفورایبوزیلیشن می‌شود.



شکل ۲-۷۰، نمونه‌هایی برگزیده از انالوگ‌های صناعی پایریمیدین و پیورین

تنظیم بیوسنتیز نوکلیوتایدهای پایریمیدین

فعالیت اولین و دومین انزایم بیوسنتیز نوکلیوتایدهای پایریمیدین بصورت الوستریک تنظیم می‌شود. کارباموئیل فاسفیت سنتیزII (تعامل ۱، شکل۲-۶۹) به وسیله UTP و نوکلیوتایدهای



شکل ۲-۷۱، تشکیل یوریک اسید از نوکلیوسایدهای پیورین از طریق بیزهای پیورینی هایپوگزانتین، گزانتین و گوانین

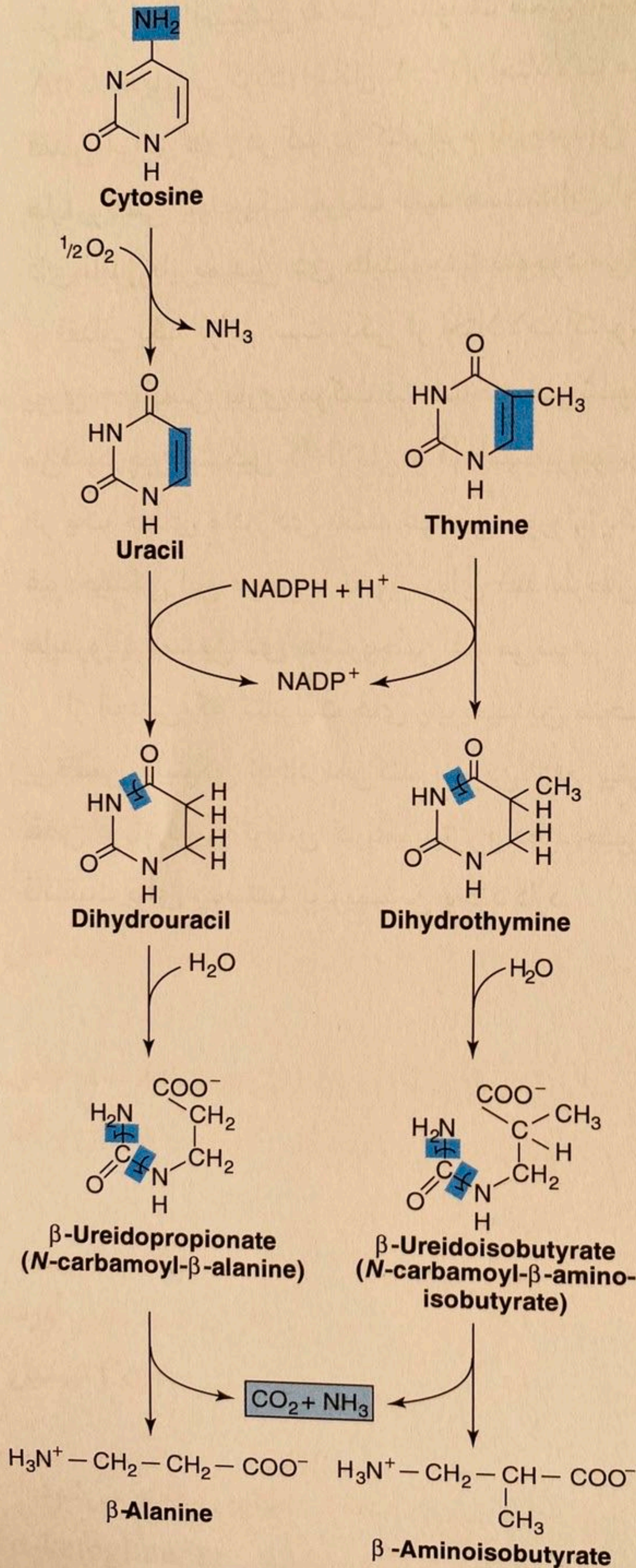
پیورین نهی می‌شود و PRPP آن را فعال می‌کند. اسپارتیت ترانس کارباموئیلیز (تعامل ۲، شکل۲-۶۹) به وسیله CTP نهی می‌شود، ولی ATP آنرا فعال می‌کند.

بیوسنتیز پیورین و پایریمیدین به موازات یکدیگر و با مول‌های مساوی پیش می‌رود،و این مسئله از وجود یک کنترول هماهنگ در بیوسنتیز آنها حکایت می کند. وجود چند جایگاه تنظیم متقابل از مشخصه‌های بیوسنتیز نوکلیوتایدهای پیورین و پایریمیدین است. تعامل PRPP سنتیز (تعامل ۱، شکل ۲-۶۳)، که یک پیش ساز ضروری برای هر دو مسیر را می‌سازد، به وسیله هردو دسته نوکلیوتایدهای پیورین و پایریمیدین بصورت فیدبکی نهی می‌شود.

کتابولیزم پیورین به یوریک اسید

ادینوزین و گوانوزین در بدن انسان به یوریک اسید تبدیل می‌شوند (شکل ۲-۷۱). ادینوزین ابتدا به وسیله ادینوزین دزامینیز به اینوزین و بعداً به یوریک اسید تبدیل می‌شود.

نقرس (gout) یک اختلال میتابولیک در کتابولیزم پیورین است. این اختلال در اثر نقایص جینتکی مختلف در PRPP سنتتز (تعامل ۱،شکل ۲-۶۳) از لحاظ کلینیکی بصورت نقرس تظاهر می‌کنند. هر یک از این نقائص – مثلاً افزایش



شکل۲-۷۲، کتابولیزم پایریمیدین‌ها

Vmax، افزایش میل اتصال به رایبوز۵-فاسفیت یا مقاومت در برار نهی فیدبکی- سبب تولید بیش از حد و دفع بیش از حد کتابولیت های پیورین می‌گردند. هنگامی که سطح یوریت سیروم از حد انحلالیت آن بالاتر می‌رود، سودیم یوریت در انساج نرم و مفاصل به شکل بلوری در می‌آید و یک تعامل التهابی ایجاد می‌کند که آرتریت نقرس نام دارد. بنابرین اکثر موارد نقرس در نتیجه بی‌نظمی‌هایی در دفع کلیوی یوریک اسید به‌وجود می‌آیند. سایر اختلالات کتابولیزمی پیورین عبارتند از سندرم لش- نیهان، مرض فون ژیر که، و انواع هایپویوریسمیا است.

کتابولیزم پایریمیدین

برخلاف محصولات انتهایی کتابولیزم پیورین در کتابولیزم پایریمیدین این محصولات قابلیت انحلالیت زیادی در آب دارند، و عبارتند از: CO_2، NH_3، β-الانین، و β-امینوایزوبوتیریت (شکل ۲-۷۴).

β-آمینوایزوبوتیریت در انسان از

طریق ترانس امینیشن به متیل مالونیت سمی الدیهاید تبدیل می‌شود و سپس به سوکسینیل-CoA تبدیل می‌گردد. (شکل ۲-۲۰). اختلالات میتابولیزمی β-الانین و β-آمینوایزوبوتیریت از فقدان انزایم های در گیر در کتابولیزم پایریمیدین نشأت می‌گیرند. این اختلالات شامل β-هایدروکسی بیوتیریک یوریک اسید هستند: این اختلال در اثر فقدان کامل و یا نسبی انزایم دای‌هایدروپایریمیدین دی هایدروجنیز به‌وجود می‌آید (شکل ۲-۷۲). این مرض جینتکی حاکی از فقدان یک انزایم است. یکی از اختلالات کتابولیزم پایریمیدین که تحت عنوان یوراسیل یوری – تایمین یوری مرکب نیز شناخته می‌شود، اختلال در میتابولیزم β- امینواسید نیز می‌شود چون تشکیل β-الانین و β-آمینوایزوبوتیریت مختل می‌شود. وقتی که این اختلال در اثر یک خطای مادرزادی باشد، عوارض نیورولوژیک وخیمی به همراه خواهد داشت. یک نوع غیر جینتکی این مرض با تجویز دوای ضد سرطان 5-flurorouracil به مریضان دچار فقدان هایدروپایریمیدین دی هایدروجنیز آغاز می‌شود.

از آنجایی که کتابولیت های پایریمیدین منحل در آب هستند، تولید بیش از حد آنها بی‌نظمی کلینیکی ایجاد نمی‌کند. بنابرین، دفع پیش‌سازهای پایریمیدین می‌تواند در نتیجه بروز نقص در اورنیتین ترانس کاربامویلیز رخ دهد، چون در این حالت مقدار زیادی کارباموئیل فاسفیت برای بیوسنتیز پایریمیدین وجود دارد.

خلاصه

امینواسیدها، بعد از جذب از امعأ از طریق ورید باب به جگر و سایر انساج انتقال می‌یابند. در عین حال، اکثریت پروتین‌های انساج، هم پروتین‌های ساختمانی و هم پروتین های وظیفوی (شامل پروتین های پلازما) مداوم تخریب شده تا امینواسیدها را مثل امینواسیدهای که در دوران داخل شده اند آزاد نمایند.

مهمترین کتابولیزم نایتروجن در نزد انسان‌ها عبارت از جدا شدن نایتروجن امینواسیدها و تبدیل شدن آن به یوره می‌باشد که از بدن خارج می‌گردد. یوره محصول نهایی اصلی کتابولیزم نایتروجن در انسان است.

امینواسیدها که از نظر تغذی، ضروری و غیر ضروری هستند. بیوسنتیز، کتابولیزم، و محصولات خاص که از امینواسیدهای ضروری و غیر ضروری مورد مطالعه قرار گرفته است. به طور مثال از چند امینواسید یاد آوری گردیده است.

گلایسین از کولین و از سیرین در پستانداران تولید می‌شود کریاتینین در عضلات در نتیجه دی‌هایدریشن غیر انزایمی و غیر قابل برگشت و از دست دادن فاسفیت از کریاتین فاسفیت تولید می‌شود.

از ترانس امینیشن پایرووویت، الانین درست می‌شود. ترانس امینیشن الانین به تشکیل پایرووویت منجر می‌شود.

والین، لیوسین و ایزولیوسین، با اینکه همگی از لحاظ تغذی ضروری هستند، ولی امینوترانسفریزهای انساج می‌توانند به گونه‌ای برگشت‌پذیر این امینواسیدهای و الفا – کیتواسیدهای مربوط به آنها را به یکدیگر تبدیل نمایند.

متیونین، این امینواسید از لحاظ تغذی، از جمله امینواسیدهای ضروری به شمار می‌رود. متیونین با ATP تعامل کرده و S-adenosylmethionine، یا متیونین فعال بوجود می آورد. سپس طی تعاملات متوالی به پروپیونل– CoA و در نهایت به سوکسینیل –CoA تبدیل می‌گردد.

سیستئین، در حالیکه از لحاظ تغذی ضروری محسوب نمی‌شود، از متیونین ساخته می‌شود. گلوتامیک اسید،گلوتامین، اسپارتیک اسید، و اسپاراجین، امینیشن ارجاعی α-ketoglutarate

به وسیله گلوتمیت دی هایدروجنیز کتالایز می‌شود. چهار اتوم کاربن موجود در اسپارتیک اسید، و اسپاراجین، همگی در تشکیل اوگزالواسیتیت شرکت می‌کنند. گلوتامین و گلوتامیک اسید را به الفا-کیتوگلوتریت تبدیل می‌کنند.

ارجنین در لست امینواسید های ضروری شامل است. ارجنین ابتدا به اورنیتین و سپس به گلوتمیت γ-سمی الدیهاید تبدیل می‌شود.

لایزین، از لحاظ تغذی ازجمله امینواسیدهای ضروری به شمار می‌رود. شش تعامل ابتدایی کتابولیزم L- لایزین در کبد انسان به تشکیل کروتونایل – CoA منجر می‌شوند، سپس این ماده از طریق تعاملات کتابولیزم اسیدشحمی تخریب شده، و به استایل- CoA تبدیل می‌گردد.

از هیستیدین گلوتمیت تشکیل می‌شود و سپس α- کیتوگلوتریت ساخته می‌شود.

بیوشیمی پورفیرین و صباعات صفراوی، این دو موضوع ارتباط نزدیکی با یکدیگر دارند، چون هِیم از پورفیرین و آهن ساخته می‌شود و محصولات تجزیه هِیم صباعات صفراوی و آهن هستند.

بیلی وردین یکی از محصولات ابتدائی کتابولیزم هِیم است و پس از ارجاع شدن به بیلی روبین تبدیل می‌گردد. بیلی روبین به وسیله البومین از انساج محیطی به کبد منتقل می‌شود و در آنجا به وسیله حجرات کبدی برداشته می‌شود.

انساج بدن انسان می‌توانند پیورین‌ها و پایریمیدین‌ها را از واسطه‌های امفی بولیک بسازند. بیزهای پیورینی سپس اوکسیدی شده و به یوریک اسید مبدل می‌گردند، یوریک اسید نیز جذب می‌شود و از راه ادرار دفع می‌شود.

فصل سوم

بیوسنتیز DNA، RNA و پروتین
(Biosynthesis DNA, RNA, and Proteins)

محتویات عمده

- مقدمه
- تنظیم، همانندسازی DNA
- سنتیزو همانندسازی DNA
- سنتیز RNA
- سنتیز پروتین
- موتیشن Mutation
- خلاصه

مقدمه

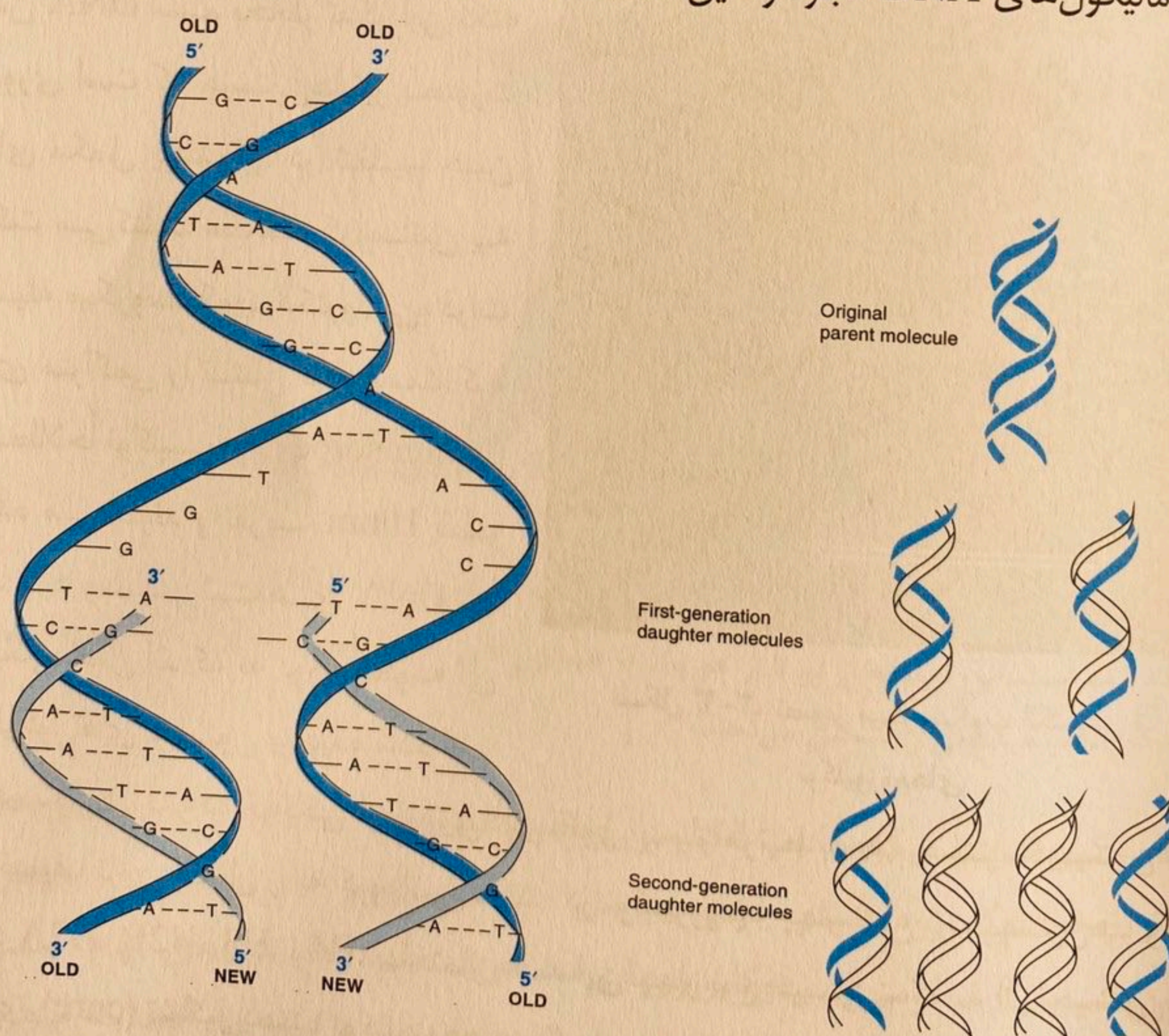
کشف این که اطلاعات جینتکی در طول یک مالیکول پولی میری کود گذاری شده اند که فقط از چهار نوع واحد مونومیری ساخته شده است، یکی از بزرگترین دستاوردهای علمی قرن بیست به شمار می‌رود. این مالیکول پولی میری، یعنی دی اوکسی رایبونوکلئیک اسید (DNA)، اساس کیمیاوی وراثت است و بصورت جین‌هایی ترتیب شده است که اساس اطلاعات جینتکی را تشکیل می‌دهند. مسیر اساسی اطلاعات نیز شناسایی شده است، به این معنی DNA سنتیز RNA را هدایت می‌کند و RNA به نوبه خود سنتیز پروتین را هدایت و تنظیم می‌کند. جین ها نمی‌توانند خود سرانه و خود مختار عمل کنند: همانندسازی(Replication) و عمل آنها به وسیله محصولات جین‌های مختلف کنترول می‌شود. شناختن ساختمان و عمل نوکلئیک اسیدها برای درک علم جینتک و بسیاری از جنبه های پتوفزیولوژی و نیز اساس جینتکی مریضان ضروری است.

DNA متشکل از چهار بیز است A، G، C، و T که با یک آرایش خطی و به وسیله رابطه‌های فوسفو دای استر که میان موقعیت‌های '۳ و '۵ اجزاء دی‌اوکسی رایبوز مجاور تشکیل می‌شوند، در کنار یکدیگر قرار گرفته اند. مالیکول DNA از طریق جفت شدن بیزهای A با T و G با C در دو رشته مکمل، بصورت دو رشته ای ترتیب یافته است. این رشته‌ها، شکل مارپیچ را در دور یک محور مرکزی تشکیل می دهند. در مالیکول DNA دو رشته‌ای، اطلاعات جینتکی بالای زنجیر نوکلیوتایدهای یکی از رشته ها، که اصطلاحاً رشته الگو یا نمونه (Template strand) نامیده می‌شود، قرار داد. این رشته از DNA همان رشته ای است که در زمان سنتیز رایبونوکلئیک اسید RNA نسخه برداری می‌شود. گاهی اوقات به این رشته، رشته غیر کودکننده (noncoding strand) گفته می‌شود. رشته مقابل را رشته کودکننده می‌نامند، چون با نسخه برداری RNA که پروتین را کودگذاری می‌کند مطابقت دارد. (البته نسخه برداری RNA به جای تایمین حاوی یوراسیل است).

اطلاعات جینتکی که در زنجیر نوکلیوتایدهای DNA ذخیره شده اند دو هدف را تأمین می‌کنند. یکی اینکه منبع اطلاعات برای سنتیز همه مالیکول‌های پروتین حجرات و ارگانیزم به شمار می‌روند و دیگر اینکه اطلاعات به ارث رسیده به حجرات دختر یا پسر را تشکیل می‌دهند.

هردوی این عملکردها مستلزم آن اند که مالیکول DNA بصورت یک الگو یا نمونه عمل کنـد. در مورد هدف اول برای نسخه برداری (Transcription) اطلاعات از طریق RNA و در مورد هدف دوم برای همانندسازی اطلاعات و انتقال آنها به مالیکول‌های DNA دختری.

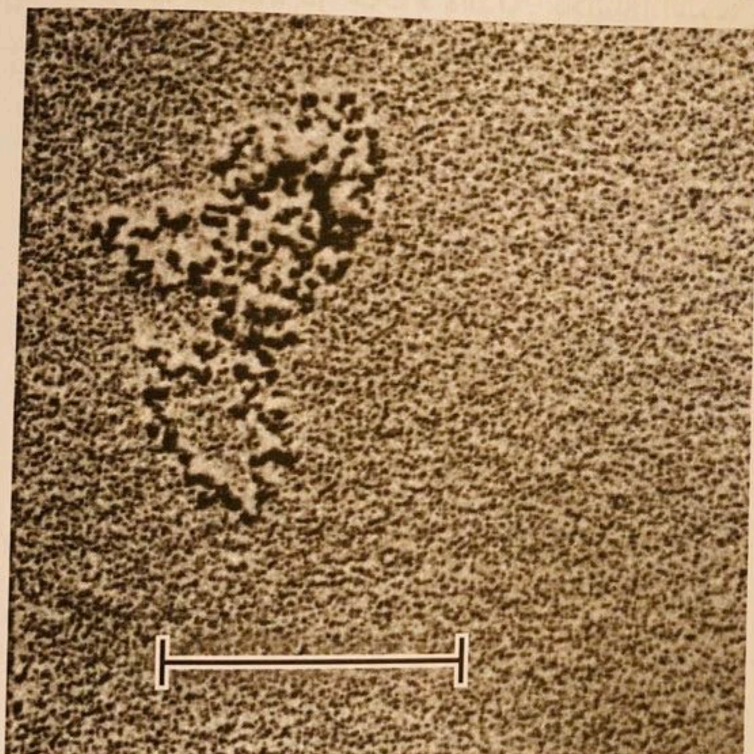
هنگامی که هر یک از رشته‌های مالیکول DNA والدین دو رشته‌ای در طول همانندسازی، از رشته مکمل خود جدا می‌شود هرکدام از رشته‌ها به طور جداگانه بصورت الگویی یا نمونه‌یـی برای ساخت یک رشته مکمل جدید عمل می‌کنند (شکل۳-۱). دو مالیکول دو رشـته‌ای DNA دختری که تازه ساخته شده اند، هر یک حاوی یک رشته (که مکمل هم هستند نه مثل هـم) از مالیکول دو رشته‌ای DNA والدین می‌باشند و سپس بین دو حجره دختـری توزیـع مـی‌شـوند (شکل۳-۱). هر یک از حجرات دختری حاوی مالیکول‌های DNA یی است که اطلاعات آنهـا به اطلاعات موجود در حجره والدین یکسان است: بنابرین در هر یک از حجرات دختـری فقـط نیمی از مالیکول‌های DNA حجره والدین حفظ شده است.



شکل ۳-۱، ساختمان مارپیچ دو لایه DNA

تنظیم، همانندسازی DNA

DNA در حجرات یوکاریوتیک (eukaryotic) با انواع مختلف از پروتین ها(پروتین های قلوی نسبتاً کوچک موسوم به هیستون‌ها histones که مقدار آن مساوی به DNA است و همچنین مقدار کمتری از پروتین های غیرهیستونی که اکثر آنها اسیدی و بزرگتر از هیستون ها هستند، و نیز مقدار کم RNA همراه است و ساختمانی را به‌وجود می‌آورد که کروماتین (chromatin) نامیده می‌شود. پروتین‌های غیر هیستونی شامل انزایم‌های دخیل در همانندسازی و ترمیم DNA، و پروتین‌های دخیل در سنتیز، باز شدن و انتقال RNA به داخل سایتوپلازم هستند. DNA مارپیچ دو رشته‌ای که در هر کروموزوم وجود دارد، هزاران برابر طولانی‌تر از قطر هسته حجره است. یکی از اهداف وجودی مالیکول‌های تشکیل‌دهنده کروماتین، مخصوصاً هیستون‌ها، متراکم کردن DNA است. بخاطر تذکر این نکته ضروری است که هیستون‌ها نیز بصورت اجزای مکمل یکدیگر، در تنظیم جین شرکت می‌کنند. مطالعه کروماتین به وسیله میکروسکوپ الکترونی، ذرات کروی متراکمی را نشان داده است که اصطلاحاً نوکلیوزوم (nucleosome) خوانده می‌شوند و تقریباً 10nm قطر دارند و به وسیله رشته‌های DNA به یکدیگر متصل اند که به دور مجموعه ای از مالیکول‌های هیستون پیچیده شده اند.



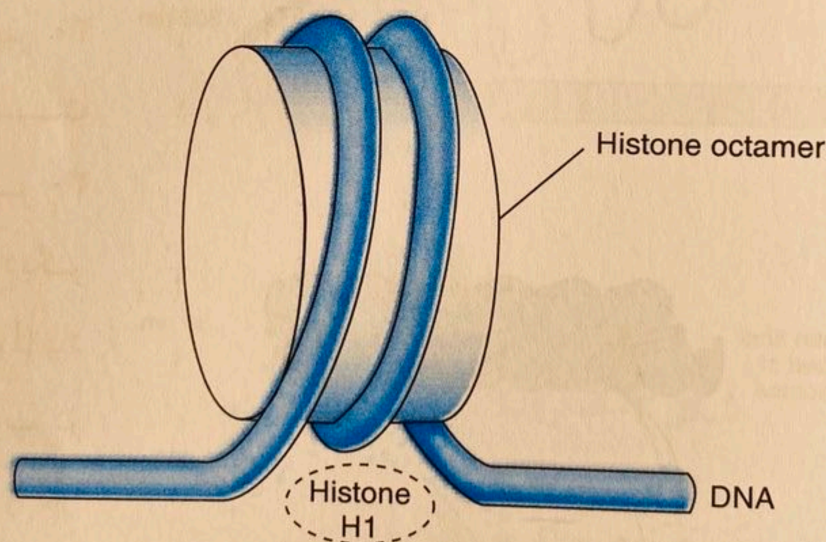
شکل ۳-۲، تصویر میکروسکوپ الکترونی از نوکلیوزوم‌های

هیستون‌ها خانواده کوچکی از پروتین‌های قلوی بسیار مرتبط به هم هستند. هیستون‌های H1 ضعیف ترین اتصال را به کروماتین دارند. در نوکلیوزومها چهار نوع از هیستون‌ها وجود دارند: H2A، H2B، H3، وH4. ساختمان همه این چهار نوع هیستون، که به آنها هیستون‌های مرکزی (core) تشکیل‌دهنده نوکلیوزوم‌ها می‌گویند، در موجودات زنده مختلف تا حدود زیادی

حفظ شده و یکسان است. این حفاظت شدید حاکی از آن است که عملکرد هیستون‌ها در تمام یوکاریوتیک‌ها یکسان است و همچنین نشان می‌دهد که همه این مالیکول‌ها به گونه‌ای کاملاً اختصاصی در انجام این عملکرد نقش دارند.

تعامل هیستون‌ها با یکدیگر از راههایی بسیار اختصاصی صورت می‌گیرد. H3 و H4 یک ترامیر به‌وجود می‌آورند که شامل دو مالیکول از هر کدام از آنها است $(H3/H4)_۲$، ولی H2A و H2B یک دای‌میر تشکیل می‌دهند (H2A-H2B). در شرایط فزیولوژیک این اولیگومیرهای هیستونی به یکدیگر متصل می‌شوند و اوکتامیر (octamer) هیستونی به‌وجود می‌آورند که ترکیب آن بصورت زیر است: $(H3/H4)_۲ - (H2A\text{-}H2B)_۲$

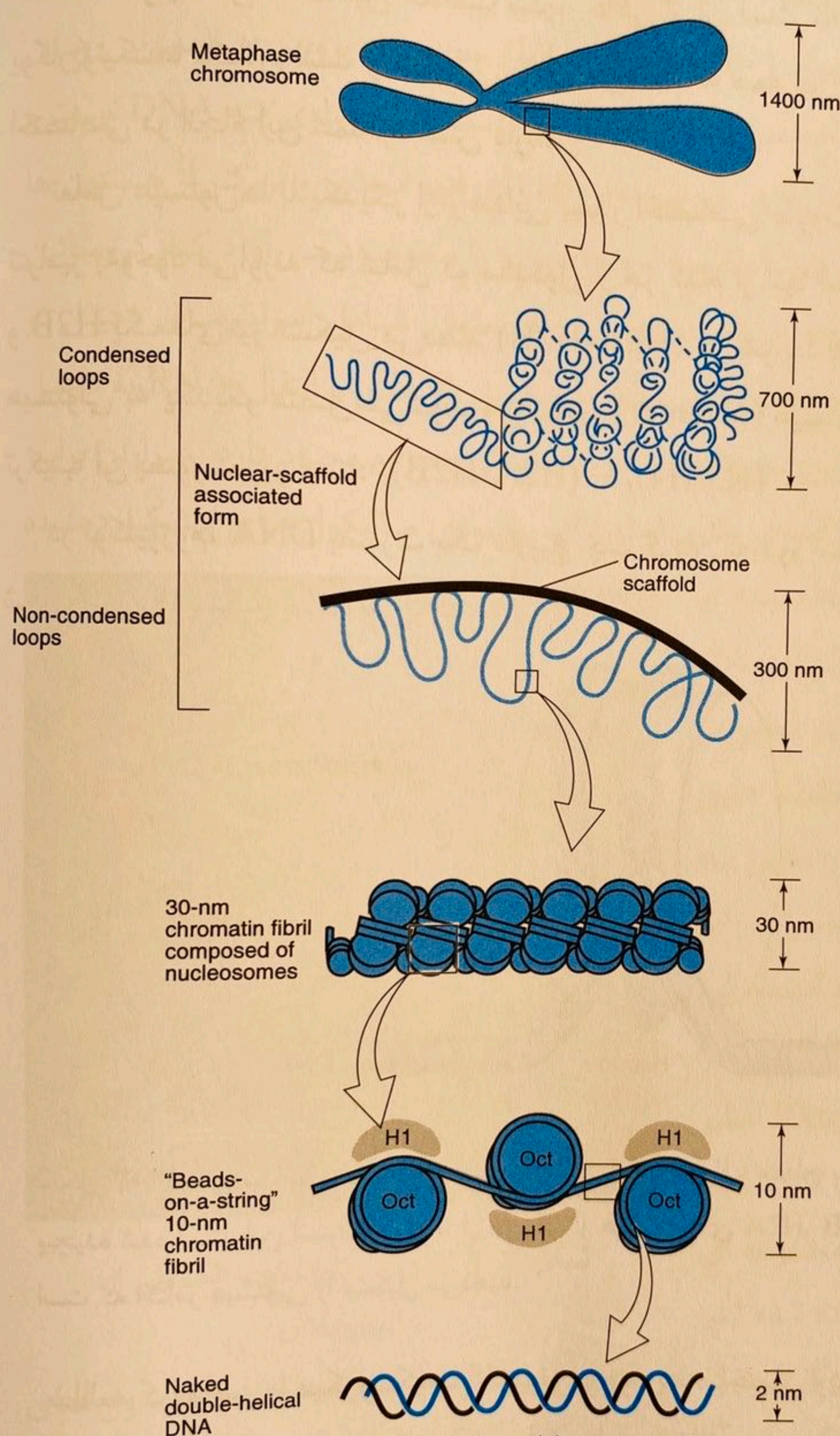
در نوکلیوزوم، DNA بصورت یک مارپیچ چپ گردان به دور سطح اوکتامیر هیستون که به شکل قرص (دیسک) است، می‌پیچد.



شکل ۳-۳، مدل ساختمان نوکلیوزوم. که در آن DNA به اطراف سطح یک استوانه پروتینی صاف پیچیده شده است. این استوانه از دو تا از هر یک از هیستون‌های H2A، H2B، H3، و H4. ساخته شده است که اکتامر هیستونی را تشکیل می‌دهند.

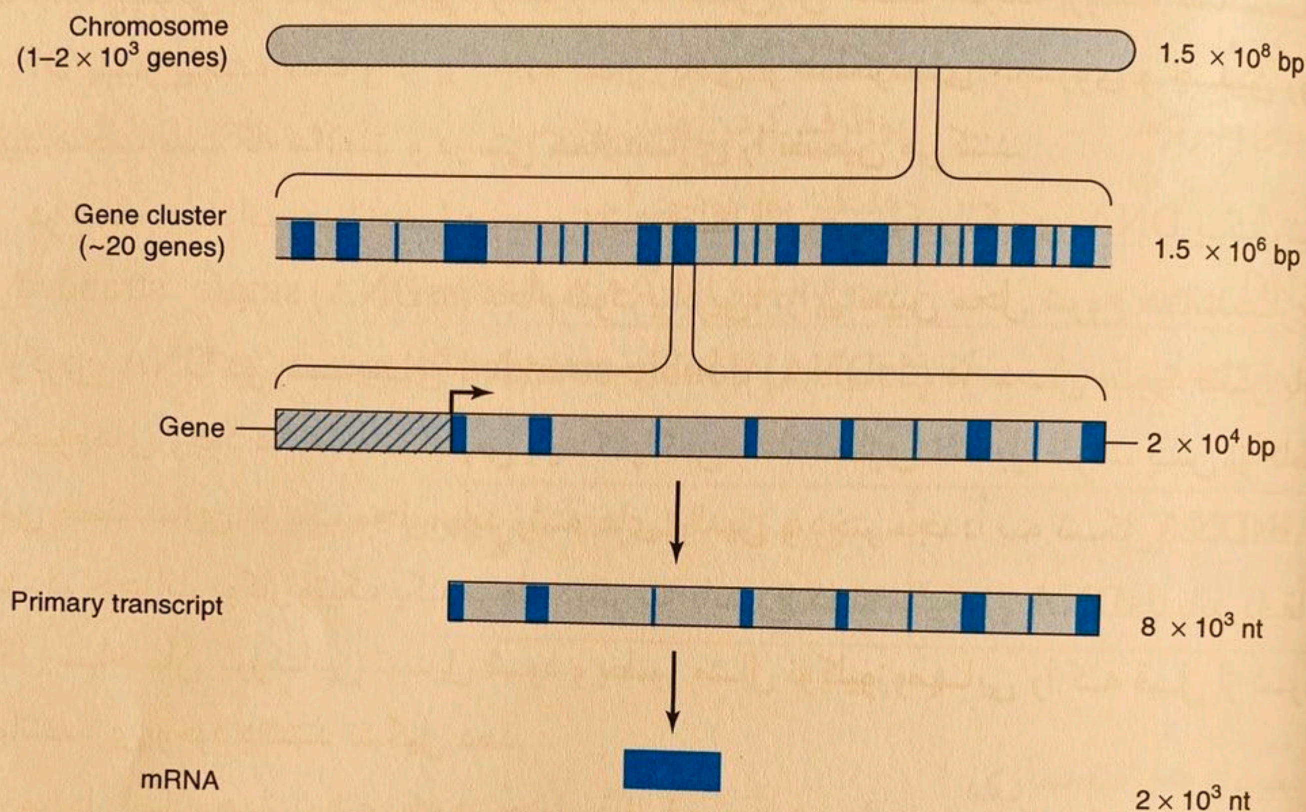
مطالعه کروماتین با میکروسکوپ الکترونی وجود دو ساختمان رده بالاتر را آشکار می‌سازد که بالاتر از خود نوکلیوزوم هستند: یکی فیبریل ۱۰ نانومتری و دیگری فیبر ۳۰ نانومتری کروماتین. فیبریل ۱۰ نانومتری از نوکلیوزومهایی ساخته شده است که کناره‌های آنها به وسیله یک فاصله کوچک (۳۰ جفت بیز DNA) از هم جدا شده است و سطوح پهن آنها به موازات

محور فیبریل قرار دارد (شکل ۳-۴). احتمالاً فیبریل ۱۰ نانومتری باز هم به دور خود می‌پیچد، به گونه‌ای که هر ۶ یا ۷ نوکلیوزوم در یک دور از این فوق پیچ شرکت می‌کنند و د ر نتیجه فیبر ۳۰ نانومتری کروماتین به‌وجود می‌آید. ظاهراً هیستون‌های H1 فیبر ۳۰ نانومتری را تثبیت می‌کنند، از فیبر ۳۰ نانومتری ساختمان دیگر که به نام لوپ (Loop) یاد می‌شود که هر لوپ در حدود 7500bp را دارا می‌باشد، ۶ عدد از لوپ دور یک nuclear scaffold پیچ خورده و یک rosette را می‌سازد که با یکجا شدن ۳۰ rosette یک coil یا حلقه کروماتین ساخته می‌شود.



شکل ۳-۴، در این شکل میزان بسته بندی DNA در کروموزوم‌های متافازی تا مارپیچ دو تایی برهنه DNA نشان داده شده است.

جینوم هاپلوئید (haploid) هر حجره انسان دارای $۳×۱۰^{۹}$ جفت بیز به شکل DNA است که بصورت ۲۳ کروموزوم تقسیم‌بندی شده اند. کل جینوم هاپلوئید به قدری DNA دارد که برای کودگذاری قریب به ۱/۵ میلیون جین با اندازه متوسط کفایت می‌کند.



شکل ۳-۵، ارتباط میان DNA کروموزومی و mRNA

DNA موجود در یک جینوم یوکاریوتیک را می‌توان به (دسته های زنجیر sequence classes) مختلفی طبقه‌بندی کرد. این دسته‌ها عبارتند از DNA دارای زنجیر منحصر به فرد، یا غیر تکراری (unique-sequence or nonrepetitive) و DNA دارای زنجیر تکراری (repetitive sequence). در جینوم هاپلوئید، DNA دارای زنجیر منحصر به فرد عموماً شامل جین‌هایی است که نسخه منفردی از آنها وجود دارد و پروتین‌ها را کود گذاری می‌کنند. DNA تکراری در جینوم هاپلوئید نیز در برگیرنده زنجیرهایی است که تعداد کاپی‌های آنها از ۲ تا $۱۰^{۷}$ نسخه در هر حجره متفاوت است.

سنتیز و همانندسازی DNA

وظیفه اصلی همانندسازی DNA، تولید فرزندانی است که اطلاعات جینتکی آنها همانند حجرات والدین باشد. بنابرین همانندسازی DNA باید بطور کامل انجام شود و به گونه ای باشد که ثبات جینتکی در داخل ارگانیزم و سایر افراد همنوع آن حفظ گردد. پروسه همانندسازی DNA بسیار پیچیده است و در برگیرنده شمار زیادی از عملکردهای حجروی و چندین روش تأیید صحت است که سلامت و درستی همانندسازی را تضمین می‌کنند.

در همه حجرات، همانندسازی می‌تواند فقط از روی یک الگوی DNA یک رشته ای single stranded (ssDNA) انجام شود. بنابرین، برای تعیین محل شروع همانندسازی و بازکردن DNA دو رشته‌های double-stranded (dsDNA) در محل مورد نظر، باید میکانیزم‌های وجود داشته باشد. سپس باید کمپلکس همانندسازی تشکیل گردد. پس از کامل شدن همانندسازی در یک محل، باید رشته های والدین و دختر مجدداً به شکل dsDNA در آیند. در حجرات یوکاریوتیک یک مرحله دیگر نیز باید رخ دهد. مالیکول dsDNA باید دقیقاً به شکل ساختمان کروماتین تبدیل شود و بطور مثال نوکلیوزومهایی را که قبل از شروع همانندسازی وجود داشتند تشکیل دهد.

مراحل اصلی همانندسازی که در جدول ذیل فهرست شده اند در شکل (۳-۶) نشان داده شده اند و در قسمت های بعدی به ترتیب تشریح خواهد شد. تعدادی از پروتین ها که اکثر آنها فعالیتهای انزایمی اختصاصی دارند، در این پروسه دخیل هستند. (جدول۳-۲)

جدول ۳-۱، مراحل مربوط به همانند سازی DNA در یوکاریوت‌ها

۱- شناسایی مبداء همانندسازی
۲- باز کردن (دناتور کردن) DNA دو رشته ای برای ایجاد یک DNA یک رشته ای الگو یا نمونه
۳- تشکیل دو شاخه همانندسازی: سنتیز آغازگرRNA
۴- شروع سنتیز DNA و دراز شدن آن
۵- تشکیل حبابهای همانندسازی همراه با اتصال قطعات DNA تازه ساخته شده
۶- باز سازی ساختمان کروماتین

جدول ۳-۲، دسته‌های پروتئین‌های دخیل در همانندسازی

پروتئین	عملکرد
DNAپولی میریزها	پولی میرایزیشن دی اوکسی نوکلیوتاید
هلیکیزها	بازکردن مراحل DNA
توپوایزومیریزها	برطرف کردن فشار پیچشی که به علت باز شدن به وسیله هلیکیز به‌وجود می‌آید.
DNA پریمز	شروع سنتیز آغازگرهای RNA
پروتین‌های اتصال یک رشته‌ای	جلوگیری از اتصال مجدد زودهنگام دو رشته DNA
DNA لیگیز	بستن شکاف یک رشته میان زنجیر جدید و قطعات اکازاکی در رشته مؤخر

مبداء همانندسازی

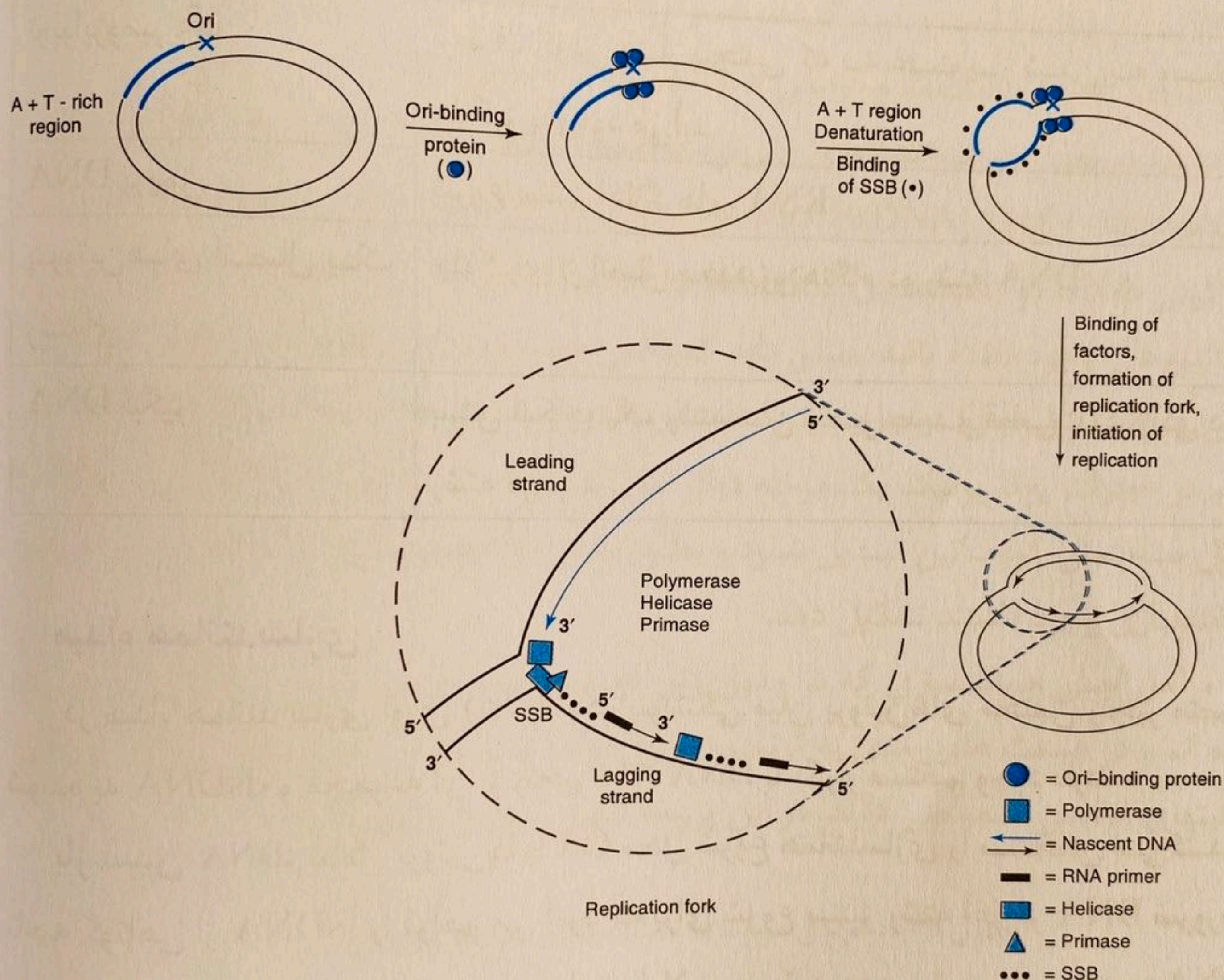
در مبداء همانند سازی اوری (Ori)، یک پیوستگی میان پروتین‌های مختص زنجیر متصل شونده به dsDNA و مجموعه ای از زنجیر های DNA با تکرار مستقیم وجود دارد.

باز شدن DNA: تعامل پروتین‌ها با Ori محل شروع همانندسازی را مشخص می‌کند و ناحیه کوتاهی از ssDNA را فراهم می آورد که برای شروع سنتیز رشته آغازگر DNA ضرورت است. این پروسه مستلزم تشکیل تعدادی از تعاملات پروتین – پروتین و پروتین – DNA است. یکی از مراحل بسیار مهم به وسیله یک DNA هلیکیز(helicase) انجام می‌شود که امکان باز شدن دوگانه گی با باز شدن DNA را فراهم می‌کند.

پروتین‌های متصل شونده به DNA یک رشته‌ای Single-stranded DNA-binding proteins (SSBs) کمپلکس مذکور را تثبیت و پایدار می‌کنند.

تشکیل دو شاخه همانندسازی Replication fork: دوشاخه همانندسازی از چهار جزء تشکیل شده است که طی این مراحل به‌وجود می‌آیند: (۱) DNA helicase قطعه کوتاهی از

DNA دو رشته‌های والدین را باز می‌کند، (۲) Primase سنتیز یک مالیکول RNA را که بـرای شروع سنتیز DNA ضروری است شروع می‌کند، (۳) DNA polymerase سنتیز رشته دختـر نو به‌وجود آمده را شروع می‌کند و (۴) SSB ها به ssDNA متصل می‌شوند و از اتصال مجـدد و زودهنگام رشته‌های ssDNA و تشکیل dsDNA جلوگیری می‌کنند.



شکل ۳-٦، مراحل مربوط به همانند سازی DNA

DNA پولی‌میریزها فقط در جهـت ′۵ بـه ′۳ سنتیز DNA را انجام می‌دهند و فقط یکی DNA موازی در جهات از چند نوع مختلف پولی میریز در دو شاخه همانندسازی نقش دارند. از آنجا که دو رشته مختلف هستند، پولی میریز بصورت غیرمتناظر عمل می‌کنـد. در رشـته مقـدم (پیش رفتن) DNA،leading (forward) strand بصورت مـداوم سـنتیز مـی‌شـود. در رشـته مؤخر (پس رفتن) DNA ،lagging (retrograde) strand به صـورت قطعـات کوتـاهی (به

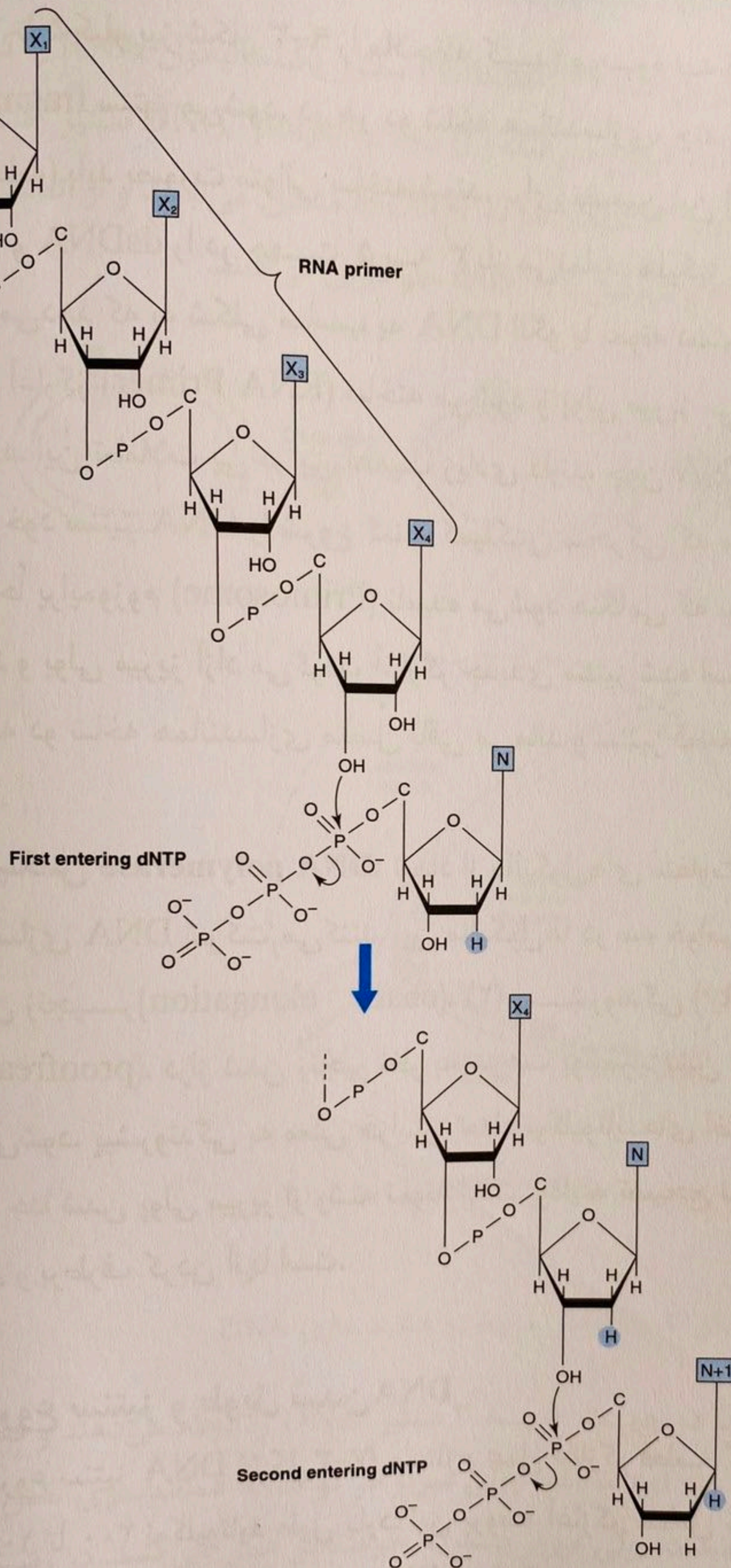
طول ۱ تا ۵ کیلو بیز شکل ۳-۹ را ملاحظه کنید) موسوم به قطعات اوکازاکی (Okazaki fragments) سنتیز می‌شود. در هر دو شاخه همانندسازی، چند قطعات اوکازاکی (حد اکثر تا ۲۵۰ قطعه) باید بصورت متوالی ساخته شوند. برای تضمین این امر، هلیکیز بر رشته مؤخر عمل می‌کند و dsDNA را در جهت ′۵ به ′۳ باز می‌نماید. هلیکیز با پیوستن به Primase به آن امکان می‌دهد که به شکلی مناسب به DNA الگو یا نمونه دسترسی پیدا کند. به این ترتیب RNA آغازگر (RNA Primer) ساخته می‌شود و پولی میریز می‌تواند همانندسازی DNA را آغاز کند. این تعاملات پی در پی اهمیت زیادی دارند، چون DNA پولی‌میریزها نمی‌توانند به خودی خود سنتیز DNA را شروع کنند. کمپلکس متحرکی که میان هلیکیز و پرایمیز قرار دارد اصطلاحاً پرایموزوم (Primosome) نامیده می‌شود هنگامی که سنتیز یک قطعه اوکازاکی کامل می‌شود و پولی میریز آزاد می‌گردد، آغازگر جدیدی سنتیز شده است. سپس همان مالیکول پولی میریز به دو شاخه همانندسازی متصل باقی می‌ماند و سنتیز قطعه اوکازاکی دیگری را شروع می‌کند.

کمپلکس DNA polymerase: تعداد از مالیکول‌های متفاوت DNA پولی میریز نیز در همانندسازی DNA شرکت می‌کنند. این مالیکول‌ها در سه خواص مهم اشتراک دارند: (۱) دراز شدن زنجیر (chain elongation)، (۲) پیشروندگی (processivity)، (۳) تصحیح (proofreading). دراز شدن زنجیر نظر به سرعت پولیمرایزیشن (تعداد نوکلیوتایدها در ثانیه) بیان می‌شود. پیشروندگی به معنی افزایش تعداد نوکلیوتایدهای اضافه شده به زنجیر آغاز شونده قبل از جدا شدن پولی میریز از رشته نمونه است. وظیفه تصحیح نیز شناسایی خطاهای نسخه برداری و برطرف کردن آنها است.

شروع سنتیز و طویل شدن DNA

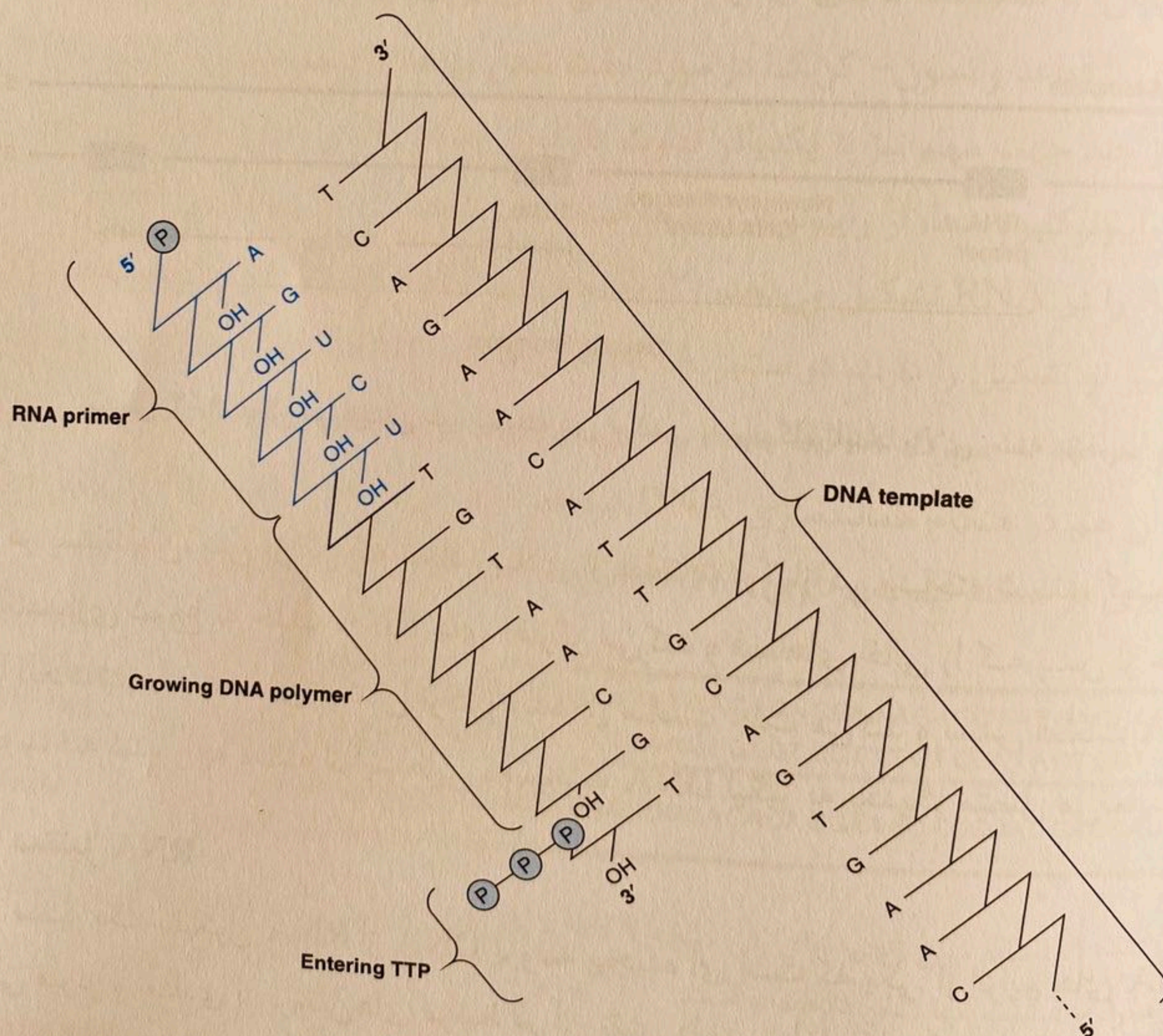
شروع سنتیز DNA (شکل ۳-۷) مستلزم عمل آغازگر قطعه کوتاهی از RNA است که حدود ۱۰ تا ۲۰۰ نوکلیوتاید طول دارد. این پروسه آغازگر شامل حمله نوکلیوفیل به وسیله گروپ ′۳- هایدروکسیل یک RNA آغاز گر به فاسفیت الفای اولین دی اوکسی نوکلیوسایدترای فاسفیت وارد شونده (N درشکل ۳-۷) است که منجر به جدا شدن پایروفاسفیت

می‌گردد. این مرحله به سنتیز DNA توسط DNA پولی میریزهای مناسبی کتالایزمی‌شود.



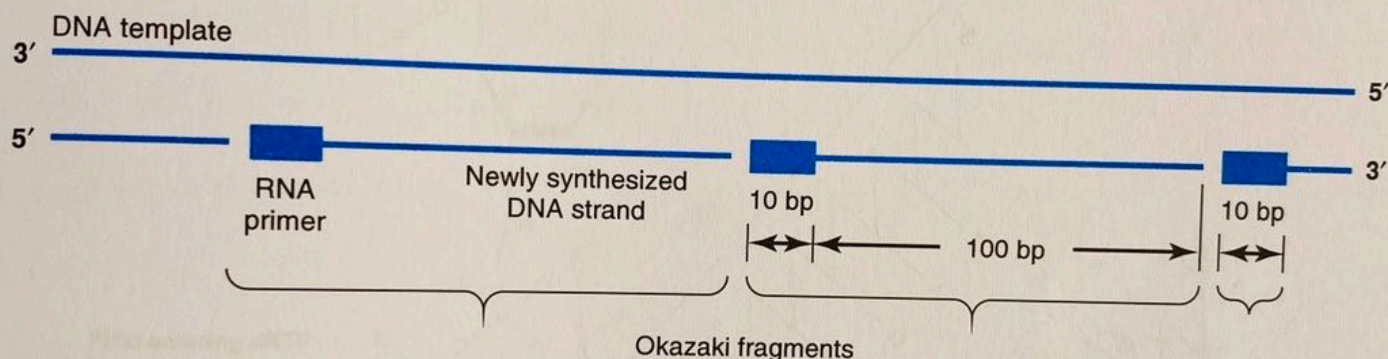
شکل ۳-۷، شروع سنتیز DNA بالای یک RNA آغازگر و سپس اتصال دومین دی اوکسی رایبونوکلیوزید ترای فاسفیت

سپس گـروپ ́۳- هایدروکسی آخرین دی اوکسی ریبونوکلیوساید مونوفاسفیت متصل شده، آزاد می‌شود تاحمله نوکلیوفیل دیگری را بـه دی اوکـسی رایبونوکلیوسـاید تـرای فاسـفیت وارد شونده بعدی (N+۱ در شکل ۳–۷) انجام دهد: این حمله هم متوجه جزء الفای فاسفیت اسـت و به جدا شدن پایروفاسفیت می انجامد. واضح است که انتخاب دی اوکسی رایبونوکلیوتاید مناسب که گـروپ ́۳- هایدروکسیل انتهایی آن باید مورد حمله قرار گیرد، به جفت شدن صحیح بیزها با رشته دیگر مالیکول DNA بستگی دارد و منطبق با قواعدی است که نخستین‌بار بـه وسـیله واتسون (Watson) و کریک (Crick) ارائه شدند (شکل ۳–۸).



شکل ۳–۸، ساخت DNA با عمل شروع کننده RNA، عملکرد الگو مانند رشته مکمل DNA پدری را نشان می‌دهد.

هنگامی که یک جزء آدینین دی‌اوکسی رایبونوکلیوساید مونوفوسفوریل بالای رشته الگو یا نمونه قرار دارد، یک تایمیدین ترای فاسفیت وارد می‌شود و فاسفیت الفای آن به وسیله گروپ ′۳- هایدروکسیل آخرین دی‌اوکسی رایبونوکلیوزید مونوفسفوریلی که به پولی‌میر اضافه شده است، مورد حمله قرار می گیرد. از طریق این پروسه مرحله به مرحله، رشته الگو یا نمونه تعیین می‌کند که کدام یک از دی اوکسی رایبونوکلیوساید ترای فاسفیت‌ها مکمل هستند و با برقراری رابطه‌های هایدروجنی، آن را در جای خود نگه می‌دارد تا گروپ ′۳- هایدروکسیل رشته در حال ساخت به آن حمله کند و نوکلیوتاید جدید را به پولی میر ربط دهد و این قطعات DNA که به یک RNA آغازگر متصل می‌شوند همان قطعات اوکازاکی هستند.



شکل ۳-۹، پولی میریزیشن غیر پیوسته دی اوکسی رایبونوکلیوتایدها بالای رشته مؤخر

در پستانداران، پس از این که تعداد زیادی از قطعات اوکازاکی ساخته شدند، کمپلکس همانندسازی شروع به حذف RNA های آغازگر می‌کند و فضاهای خالی را که پس از حذف آنها ایجاد شده است با دی اوکسی نوکلیوتایدهای مناسب جفت می‌کند و سپس قطعات DNA تازه ساخته شده را به وسیله انزایم هایی موسوم به DNA لیگیز به یکدیگر متصل می‌نماید.

سنتیز RNA

سنتیز یک مالیکول RNA از DNA پروسه پیچیده ای است که یکی از انزایم های RNA پولی میریز و تعدادی از پروتین‌های مرتبط در آن نقش دارند. مراحل کلی که برای سنتیز نسخه برداری اولیه لازم است عبارت از شروع (initiation)، دراز شدن (elongation) و پایان (termination).

در تمـام حجـرات چهـار دسـته اصـلی RNA وجـود دارد، ribosomal RNA (rRNA)، messenger RNA (mRNA)، transfer RNA (tRNA) و RNA هـای کوچـک (RNA کوچک هـسته‌ای "snRNA = small nuclear RNA" و میکـرو RNA "miRNA"). سـه نوع اول در سنتیز پروتین‌ها نقش دارند، در حالیکه RNA های کوچـک در اتـصال mRNA و تنظیم جین (با تغییر دادن mRNA) دخیل هستند.

RNA از روی یک DNA الگو یا نمونه و به وسیله یک RNA پولی میریز ساخته می‌شود. پروسه سنتز DNA و RNA از جهات ذیل به هم شبیه هستند. (۱) مراحل عمومی شروع، دراز شدن و پایان، با قطبیـــت ۵' بـــه ۳'، (۲) کمپلکس های بزرگ و چند قسمتی در مرحله شروع و (۳) پیروی با قواعد واتسون- کریک در مورد جفت شدن بیزها. با وجـود ایـن، سـنتیز DNA و RNA از چند جهت مهم نیز با یکدیگر تفاوت دارند، از جمله: (۱) در سنتیز RNA به جای دی اوکسی رایبونوکلیوتایدها، از رایبونوکلیوتایدها استفاده می‌شود، (۲) U جـایگزین T شـده و بیـز مکمل A را در RNA تشکیل می‌دهد، (۳) یک آغازگر، آنگونه که RNA پولی میریزها توانایی آغاز سنتیز نو تشکیل را دارند، در سنتیز RNA نقش ندارد، (۴) فقط بخـش‌هـایی از جینـوم بـا شدت و سرعت به صورت RNA نسخه برداری می‌شود، در حالیکه تمـام جینـوم فقـط و فقـط یکبار، آن هم در هنگام همانندسازی DNA نسخه‌برداری می‌گـردد و (۵) عملکـرد تـصحیح و غلط گیری در هنگام نسخه برداری RNA بصورت_خیلی فعال انجام نمی‌شود.

DNA strands:

Coding → 5′ — T GGAAT T GT GA GCGGAT AACAAT T T CACACA GGAAACA GCT AT GACCAT G — 3′

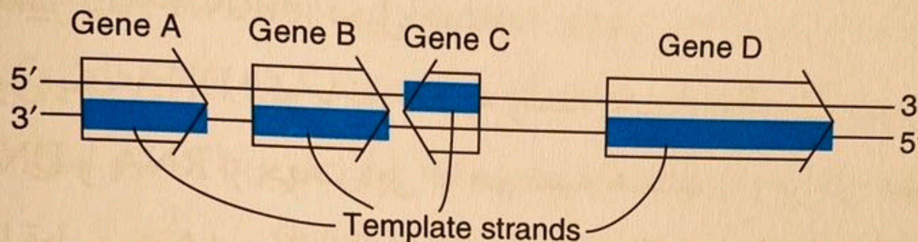
Template → 3′ — ACCT TAACA CT CGCCTAT T GT TAAA GT GT GT CCT T T GT CGATA CT GGTAC — 5′

RNA transcript 5′ PAUU GU GA GCGGAUAACAAUUUCACACA GGAAACA GCUAU GACCAUG 3′

شکل ۳-۱۰، ارتباط میان زنجیر های کی نسخه RNA و جین آن، که در آن رشته‌های کود کننـده و الگـوی جین همراه با قطبیت آنها نشان داده شده است.

رشته‌ای که بصورت مالیکول RNA نسخه برداری می‌شود، رشته الگو یا نمونه (template DNA strand) نام دارد. رشته دیگر DNA (که از روی آن الگو یا نمونه برداری نمی‌شود non template strand) غالباً رشته کود کننده (coding strand) آن جین نامیده مـی‌شـود. علـت

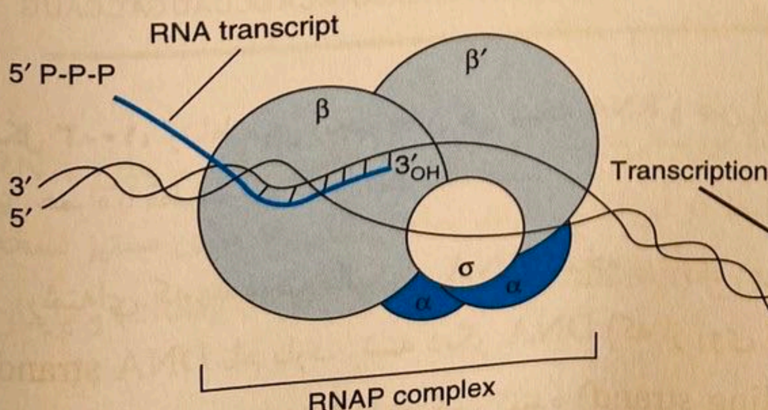
این نامگذاری آن است که، به غیر از اینکه T به جای U قرار دارد، این رشته دقیقاً منطبق با زنجیر نسخه اولیه RNA است که محصول پروتینی جین را کود می‌کند. در مورد مالیکول DNA دو رشته‌ای که حاوی تعداد زیادی جین است، رشته الگو یا نمونه برای هر جین لزوماً همان رشته‌ای نیست که برای جین دیگر الگو یا نمونه است.



شکل ۳-۱۱، این شکل نشان می‌دهد که جین‌ها می‌توانند از روی هر دو رشته DNA نسخه بردار می‌شوند.

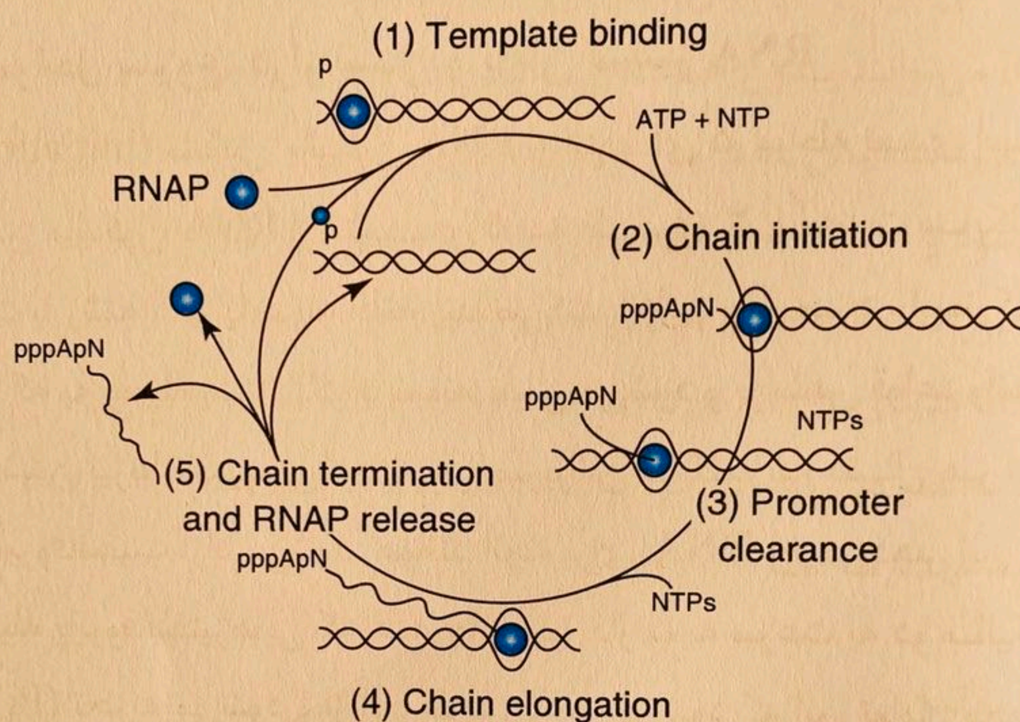
بنابرین هر یک از رشته های یک مالیکول DNA دو رشته‌ای، برای بعضی از جین‌ها بصورت رشته الگو یا نمونه عمل می‌کند و برای جین‌های دیگر حکم رشته کود کننده را دارد. توجه کنید که زنجیر نوکلیوتایدهای یک نسخه RNA دقیقاً شبیه به رشته کود کننده است (به غیر از اینکه U جایگزین T می‌شود). اطلاعات موجود در رشته الگو یا نمونه در جهت ′3 به ′5 خوانده می‌شود. اگر چه در شکل ۳-۱۱ نشان داده نشده، ولی مواردی وجود دارد که تعدادی از جین‌های در داخل جین‌ها دیگر جای می گیرند.

RNA پولی میریز وابسته به DNA نسخه‌برداری را در یک محل مشخص به نام پروموتر promoter شروع می‌کند. RNA پولی میریز وابسته به DNA انزایم مسوول پولی میریزشن کردن رایبونوکلیوتایدها و ساخت یک زنجیر مکمل با رشته الگوی جین است.



شکل ۳-۱۲، RNA پولی میریز (RNAP) پولی میرایزیشن رایبونوکلیوتایدها به یک زنجیر RNA را مکمل رشته الگوی جین است، کتالایز می‌کند.

این انزایم در یک محل خاص – پروموتر – به رشته الگو یا نمونه متصل می‌شود. سپس سنتیز RNA در نقطه شروع آغاز می گردد و این پروسه تا رسیدن به زنجیر پایان ادامه پیدا می‌کند. (شکل ۳-۱۲)



شکل ۳-۱۳، سایکل نسخه‌برداری در باکتری

یک واحد نسخه برداری (transcription unit) طبق تعریف عبارت است از ناحیه ای از DNA که شامل پیام های مربوط به شروع نسخه برداری، دراز شدن و پایان باشد. RNA تولید شده، که در جهت ′۵ به ′۳ ساخته می‌شود، نسخه اولیه (primary transcript) نام دارد. سرعت و میزان نسخه برداری در جین ها ی مختلف یکسان نیست و ممکن است بسیار زیاد باشد.

نسخه‌های اولیه ای که به وسیله RNA پولی میریز II – یکی از سه نوع مختلف RNA پولی میریز وابسته به DNA در هسته تولید می‌شوند، سریعاً به وسیله سر پوش‌های ۷- میتایل گوانوزین ترای فاسفیت پوشانیده می‌شوند. این سر پوش‌های (caps) باقی می‌مانند و نهایت در انتهای ′۵ mRNA بالغ سایتوپلازمی ظاهر می گردند. وجود این سرپوش‌ها برای طراحی بعدی نسخه اولیه به mRNA، برای ترجمع mRNA و همچنین برای حفاظت mRNA در

مقابل حمله اگزونوکلیولیتیک (exonucleolytic) ضروری است.

حجرات پستانداران سه نوع متفاوت RNA پولی میریز وابسته به DNA در هسته خود دارند، RNA پولی میریز I، II و III.

پروسه مراحل شروع، دراز شدن و پایان سنتیز RNA

شروع (initiation) تشکیل مالیکول RNA از انتهای '۵، مرحله بعدی است، در ضمن اینکه دراز شدن مالیکول RNA از انتهای '۵ به طرف '۳، بصورت سایکلیک و موازی مخالف الجهت با رشته الگو یا نمونه ادامه پیدا می‌کند. انزایم پولی میریز رایبونوکلیوتایدها را با زنجیر خاصی که به وسیله رشته الگو یا نمونه تعیین می‌شود و براساس قواعد واتسون - کریک در باره جفت شدن بیزها تفسیر می‌گردد، پولی میریزشن می‌کند. به دنبال هر سایکل پولی میرایزیشن، پایروفاسفیت آزاد می‌شود. همانند آنچه برای DNA رخ می‌دهد. این پایروفاسفیت (PPi) به وسیله پایروفاسفتیزهایی که همه جا حضور دارند، به سرعت به دو مالیکول فاسفیت غیر عضوی (Pi) تجزیه می‌شود و از این طریق باعث می‌شود که این تعامل مجموعی سنتیز، غیر رجعی باشد. معمولاً اولین رایبونوکلیوتایدی که در مالیکول RNA پولی میریزشن می‌شود، یک رایبونوکلیوتاید پیورین است. درmRNA نیز ترای فاسفیت '۵ مربوط به این نوکلیوتاید اول، حفظ می‌شود. پس از پولی میریزشن (۱۰-۲۰) نوکلیوتاید RNAP دستخوش دومین تغییر شکل فضایی خود می‌شود که به تصفیه ترویج کننده (promoter clearance) منجر می‌گردد. هنگامی که این تغییر شکل رخ می‌دهد، RNAP بصورت فزیکی از ترویج کننده دور می‌شود، نسخه‌برداری در امتداد واحد نسخه برداری ادامه می‌دهد و مرحله بعدی این پروسه را که طویل شدن است شروع می‌کند.

هنگامی که کمپلکس طویل شدن (elongation) که حاوی RNA پولی میریز مرکزی است، در امتداد مالیکول DNA پیشروی می‌کند، باید پیچ‌های DNA باز شود (DNA unwinding) تا امکان دسترسی نوکلیوتایدها برای جفت شدن صحیح بیزها در رشته کود کننده فراهم گردد. ناحیه باز شدن DNA به وسیله پولی میریز تعیین می‌شود و به زنجیر DNA در کمپلکس ارتباطی ندارد.

خاتمه دادن (termination) به سنتیز مالیکول RNA به وسیله یک زنجیر در رشته الگوی مالیکول DNA علامت‌گذاری می‌شود. این علامت به وسیله یک پروتین پایان‌دهنده، به نام فکتور رو (ρ) شناسایی می‌شود. فکتور رو یک هلیکیز وابسته به ATP است که به وسیله RNA تحریک می‌شود و کمپلکس DNA و RNA آغاز شونده را تجزیه می‌کند. در بعضی از موارد، RNAP می‌تواند بدون همکاری فکتور rho مستقیماً پیام‌های خاتمه DNA ی کودگذاری شده را تشخیص دهد. پس از اتمام سنتیز مالیکول RNA، انزایم از DNA الگو یا نمونه جدا می‌شود و احتمالاً به انزایم مرکزی آزاد و فکتورسیگما σ آزاد تجزیه می‌گردد. با کمک یک فکتور σ دیگر، انزایم مرکزی مجدداً یک پروموتر را شناسایی می‌کند و سنتیز مالیکول RNA جدیدی را آغاز می‌نماید. در حجرات یوکاریوتیک، چگونگی پایان کمتر شناخته شده است، اما به نظر می‌رسد که طی مراحل، خاتمه دادن، و پولی ادنیلیشن پروتین‌ها، بلافاصله پس از آغاز، به عهده RNAP II است.

سنتیز پروتین

حروف A، G، T و C مربوط به نوکلیوتایدهایی هستند که در DNA یافت می‌شوند. این نوکلیوتایدها در داخل جین‌های کود کننده پروتین بصورت رمزهای (کودهای) سه حرفی به نام کودون (codon) ترتیب می‌شوند و مجموعه این کودون‌ها، رمز جینتکی (genetic code) را می‌سازند. تا پیش از روشن شدن مفهوم رمز جینتکی، درک چگونگی سنتیز پروتین و یا توضیح موتیشن (mutation) – امکان‌پذیر نبود. رمز جینتکی، پایه ای برای توضیح این که چگونه نقائص پروتینی ممکن است سبب امراض جینتکی شوند و همچنین برای تشخیص و احتمالاً تداوی این اختلالات فراهم می‌کند.

جریان انتقال اطلاعات جینتکی

اطلاعات جینتکی از DNA به RNA و از RNA به پروتین جریان پیدا می‌کنند. اطلاعات جینتکی که در زنجیر نوکلیوتایدهای DNA وجود دارد در هسته به صورت زنجیر اختصاصی نوکلیوتایدهای یک مالیکول RNA نسخه برداری می‌شود. زنجیر نوکلیوتایدها در نسخه RNA،

زنجیر مکمل نوکلیوتایدهای رشته الگوی جین مربوطه است که براساس قواعد جفت شدن بیزها آرایش یافته اند. چندین دسته مختلف از مالیکول های RNA با یکدیگر ترکیب می‌شوند تا سنتیز پروتین‌ها را هدایت کنند.

پیش‌سازهای بزرگ mRNA دارای نواحی کودکننده‌ای (اگزون‌ها) هستند که mRNA بالغ را خواهند ساخت و همچنین زنجیرهای فاصله‌ساز بزرگی هم در آنها وجود دارد (اینترون‌ها)که اگزون‌ها را از یکدیگر جدا می‌کنند. mRNA در داخل هسته طی مراحل می‌شود و اینترون‌ها، که غالباً در این نوع از RNA سهم بسیار بیشتری نسبت به اگزون‌ها دارند، حذف می‌شوند. اگزون‌ها نیز به هم وصل می‌شوند و mRNA بالغ را می‌سازند که به سایتوپلازم منتقل می‌شود و در آنجا به پروتین ترجمه می‌گردد.

حجرات باید دارای دستگاه لازم برای ترجمه دقیق و کار آمد اطلاعات از زنجیر نوکلیوتایدهای mRNA به زنجیر امینواسید متناظر با پروتین خاص باشند. شناخت ما از این پروسه، که آن را ترجمه (Translation) نامیده اند، تنها پس از کشف رمز جینتکی میسر شده است. از همان ابتدا معلوم شده بود که خود مالیکول‌های mRNA هیچ تمایلی برای اتصال به امینواسیدها ندارد و بنابرین ترجمه اطلاعات موجود در زنجیر نوکلیوتایدهای mRNA به زنجیر امینواسیدهای یک پروتین مستلزم یک مالیکول رابط حد واسط است. این مالیکول رابط می‌بایست یک زنجیر نوکلیوتایدی خاص را از یک طرف و یک امینواسید خاص را از سوی دیگر شناسایی نماید. در صورت وجود چنین مالیکول رابطی، حجرات می‌تواند یک امینواسید خاص را در زمان سنتیز پروتین و براساس آنچه که به وسیله زنجیر نوکلیوتایدی یک mRNA خاص تعیین می‌گردد، به محل مناسب آن در زنجیر پروتینی هدایت کند. در واقع گروپ‌های فعال امینواسید، عملاً هیچ‌گونه تماس با رشته الگوی mRNA برقرار نمی‌کنند.

زنجیر نوکلیوتایدی یک مالیکول mRNA شامل مجموعه‌ای از کودون‌های است که زنجیر امینواسیدهای یک پروتین کودگذاری شده را مشخص می‌کند. بیست نوع امینواسید مختلف برای سنتیز مجموعه پروتین های حجرات لازم است، لذا لا اقل باید ۲۰ کودون مختلف وجود داشته باشد که رمز جینتکی ساخته شود. از آنجا که فقط چهار نوع نوکلیوتاید متفاوت در mRNA وجود دارد، هر کودون می بایست از بیش از یک نوکلیوتاید پیورینی یا پایریمیدینی

تشکیل شده باشد. کودون‌های که از ۲ نوکلیوتاید تشکیل شده اند فقط می‌توانند ۱۶= ($۴^۲$) کودون اختصاصی ایجاد کنند، ولی کودون‌های ۳ نکلیوتایدی می‌توانند ۶۴=($۴^۳$) کودون اختصاصی بسازند. اکنون معلوم شده است که هر کودون از یک زنجیر سه نوکلیوتایدی ساخته شده است، یعنی، هر کودون یک رمز (کود) سه تایی (triplet code) است. جدول (۱-۳۷)

خصوصات رمز جینتکی

رمز جینتکی دارای خصوصیات ذیل است

- استحاله (Degenerate)
- واضح (Unambiguous)
- غیرهمپوشان (Nonoverlapping)
- بدون نقطه گذاری (Without punctuation)
- جهان شمول (Universal)

سه مورد از ۶۴ کودون ممکن هیچ امینواسید خاص را کودگذاری نمی‌کنند، اینها را کودون‌های بی معنی (nonsense codons) نامیده اند. کودون‌های بی معنی در حجرات به عنوان پیام‌های پایان بخش (termination signals) مورد استفاده قرار می‌گیرند. این کودونها مشخص می‌کنند که پولی میرایزیشن امینواسیدها به یک مالیکول پروتینی در کجا باید متوقف شود. ۶۱ کودون باقیمانده ۲۰ امینواسید را کود گذاری می‌کنند (جدول۳-۳)، لذا رمز جینتکی باید قابل استحاله باشد یعنی کودون‌های متعددی برای یک امینواسید وجود داشته باشد. بعضی از امینواسید به وسیله چند کودون رمزگذاری می‌شوند، به عنوان مثال، شش کودون متفاوت برای سیرین وجود دارد. امینواسیدهای دیگری مثل متیونین و تریپتوفان دارای یک کودون منفرد هستند. بطور کلی نوکلیوتاید سوم در یک کودون نسبت به دو نوکلیوتاید اول در تعیین امینواسید خاصی که باید شناسایی شود از اهمیت کمتری برخوردار است و همین مسئله توضیح می‌دهد که چرا اکثر استحاله در نوکلیوتاید سوم اتفاق می‌افتد. در حالیکه هر کودون خاص، فقط یک امینواسید واحد شناسایی می‌شود، به استثنای موارد نادر،رمز جینتکی واضح است- یعنی هر کودون مشخص فقط یک امینواسید واحد را شناسایی می کند. افتراق میان ابهام و استحاله یک

مفهوم بسیار مهم است.

کود واضح ولی استحاله را می‌توان با عبارات مالیکولی توضیح داد. شناسایی کودون‌های اختصاصی mRNA به وسیله مالیکولهای رابط tRNA، به ناحیه انتی‌کودون آنها و قواعد خاص جفت شدن بیزها بستگی دارد. هر مالیکول tRNA، دارای زنجیر خاصی است مکمل یک کودون می‌باشد و انتی کودون نامیده می‌شود. به مقابل هر کودون مفروض در mRNA، فقط یک نوع واحد از مالیکول tRNA وجود دارد که دارای انتی کودون مناسب باشد. از آنجا که هر مالیکول tRNA فقط می‌تواند یک نوع امینواسید خاص را حمل کند، بنابرین هر کودون فقط یک امینواسید را مشخص می‌کند. بنابرین بعضی از مالیکول های tRNA می‌توانند از انتی‌کودون خود برای شناسایی بیش از یک کودون استفاده کنند. به استثنای موارد اندک، به مقابل هر کودون خاص، فقط یک امینواسید مشخص وارد پروتین می‌شود با این وجود، در مقابل هر امینواسید مشخص، ممکن است بیش از یک کودون وجود داشته باشد.

First Nucleotide	Second Nucleotide				Third Nucleotide
	U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	Term	Term^2	A
	Leu	Ser	Term	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
	Ile	Thr	Asn	Ser	C
	Ile^2	Thr	Lys	Arg^2	A
	Met	Thr	Lys	Arg^2	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

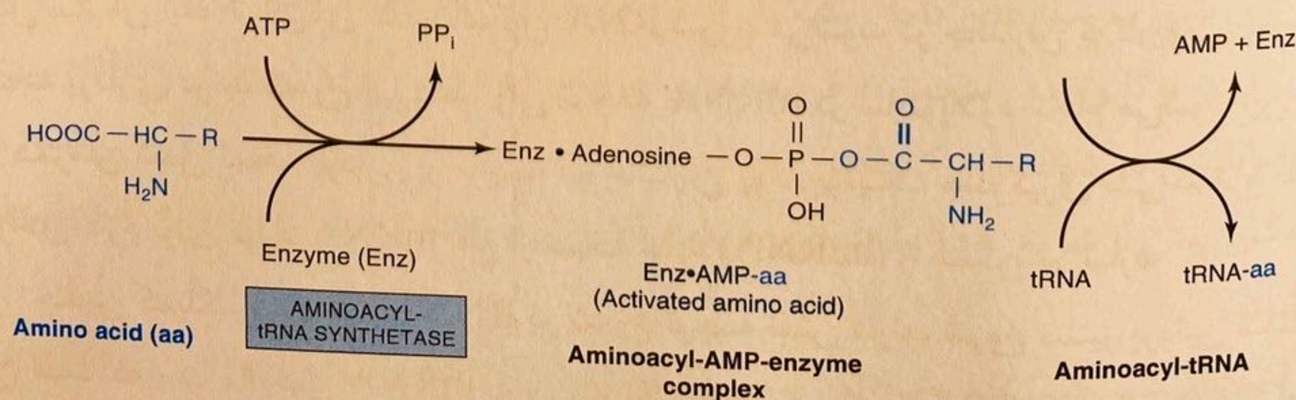
جدول ۳-۳، رمز جینتکی

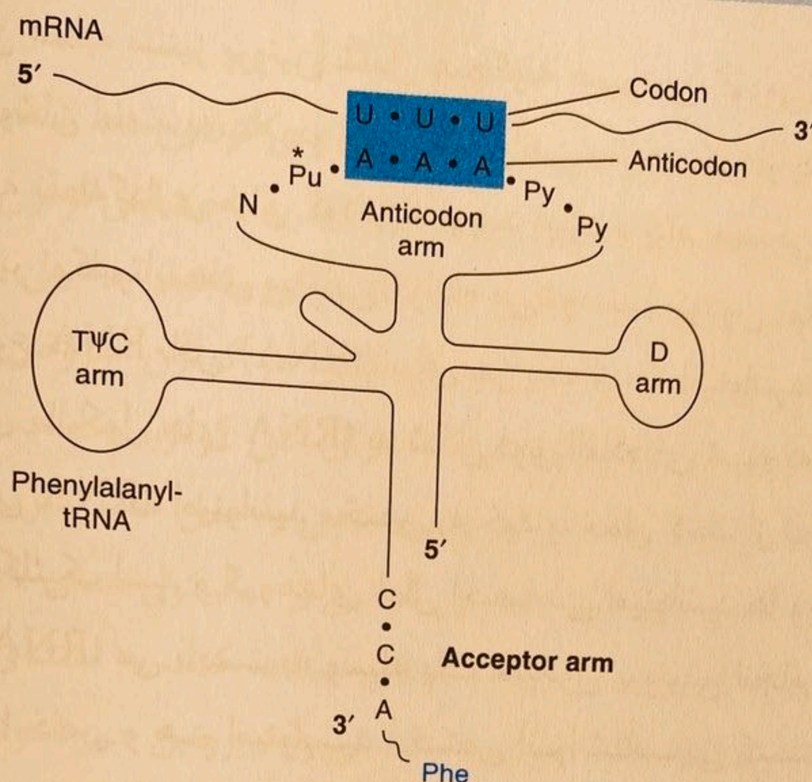
با وجود بعضی استثناها، رمز جینتکی جهان شمول است، زیرا معلوم شده که مجموعه مالیکول‌های tRNA موجود در میتوکاندریا در یوکاریوتیک‌ها، از جمله انسان، چهار کودون را به شکل متفاوت از مالیکول های tRNA موجود در سایتوپلازم (حتی سایتوپلازم همان حجرات) می‌خوانند.

همان‌طور که در ادامه مطلب خواهد آمد، خواندن

رمز جینتکی در حین عملیه سنتیز پروتین شامل هیچ‌گونه همپوشان کودون‌ها نمی‌شود. بنابرین، رمزجینتکی غیرهمپوشان است. به علاوه، وقتی که خواندن رمزجینتکی از یک کودون خاص شروع شده، هیچ‌گونه نقطه‌گذاری میان کودون‌ها وجود ندارد و پیام جینتکی بصورت پشت سر هم و پیوسته از زنجیر نوکلیوتایدهای سه‌تایی خوانده می‌شود تابه کودون توقف ترجمه برسد.

دست کم یک نوع RNA ناقل (tRNA) برای هر یک از ۲۰ امینواسید وجود دارد. عملکرد و ساختمان سه بعدی مالیکول های tRNA به شکل فوق العاده ای شبیه به یکدیگر است، که هر یک از انواع خاص tRNA، امینواسید مختص به خود را حمل کنند. از آنجا که هیچ گونه میل ترکیبی میان نوکلئیک اسید و گروههای فعال اختصاصی امینواسید ها وجود ندارد، شناسایی امینواسید به وسیله tRNA می بایست به وسیله یک مالیکول پروتینی انجام شود که هم بتواند یک مالیکول tRNA خاص و هم امینواسید مختص آنرا شناسایی کند. لااقل ۲۰ انزایم اختصاصی برای این عملکرد شناسایی و نیز برای اتصال صحیح ۲۰ امینواسید به مالیکول خاص tRNA لازم است. پروسه شناسایی و اتصال (recognition and attachment (charging طی دو مرحله انجام می‌شود. این پروسه به انرژی نیاز دارد و به مقابل هر امینواسید (از ۲۰ امینواسید)، یک انزایم برای کتالایز آن بکار می رود. این انزایم امینواسایل tRNA سنتتز نام دارند. آنها یک واسطه فعال برای کمپلکس امینواسایل –AMP– انزایم تشکیل می دهند (شکل۳-۱۴). سپس کمپلکس اختصاصی امینواسایل –AMP– انزایم یک tRNA اختصاصی را شناسایی می‌کند وجز امینواسایل را به انتهای '۳-هایدروکسیل ادینوزیل متصل می نماید. میزان اشتبأ تعاملات چارچ شده کمتراز 10^{-4} است و بنابرین بسیار دقیق هستند. امینواسید با یک رابطه استری به tRNA اختصاصی خود متصل باقی ماند تا اینکه در یک موقعیت مناسب در هنگام ساخت پیش ساز پولی پپتیدی یک مولیکول پروتین، پولی میریزشن شود.





شکل ۳-۱٤، تشکیل امینواسایل tRNA، شناسایی کودون به وسیله انتی‌کودون

سنتیز پروتین

خصوصیت ساختمانی عمومی رایبوزوم‌ها و پروسه تشکیل خودبخود آنها که قبلاً تـذکر داده شد. این ذرات بصورت ماشینی عمل می کنند که زنجیر نوکلیوتایدهای mRNA بالای آنها بـه زنجیر امینواسیدهای یک پروتین مشخص ترجمه می‌شود. ترجمه mRNA از نزدیکـی انتهـای ′۵ آن و بـا تشکیل انتهای امین مالیکول پروتین شروع می‌شود. پیام mRNA در جهت ′۵ بـه ′۳ خـوانده می‌شود و با تشکیل انتهای کاربوکسیل پروتین پایان می پذیرد. در اینجا هم مفهوم قطبیت به روشنی وجود دارد. نسخه برداری (transcription)یک جین به mRNA متناظر و یا پیش ساز آن ابتدا از انتهای ′۵ مـالیکول RNA شروع می‌شود. در جانداران یوکاریوتی، پروسه نسخه برداری در هسته رخ می‌دهد، ولی ترجمه mRNA در سایتوپلازم انجام می‌شود. این امر از همزمان شدن نسخه برداری و ترجمه در جانداران یوکاریوتیـک جلـوگیری مـی‌کنـد و طـی مراحل لازم برای تولید mRNA بالغ از نسخه اولیه (hnRNA) را ممکن می‌سازد.

چندین کمپلکس پروتین – RNA در شروع ترجمه نقش دارند. شروع سنتیز پروتین مستلزم آن است که یک مالیکول mRNA به وسیله یک رایبوزوم برای ترجمه انتخاب شـود. هنگـامی

که mRNA به رایبوزوم متصل می‌شود، رایبوزوم قالب خواندن صحیح را بالای mRNA پیدا می‌کند و به این شکل ترجمه شروع می‌شود. عوامل دخیل در این پروسه عبارت اند از tRNA، rRNA،mRNA و حداقل ۱۰ فکتور شروع یوکاریوتیک (eIFs= eukaryotic initiation factors) که بعضی از آنها دارای پارچه خورد (subunit) های متعددی (۳ تا ۸ عدد) هستند. GTP، ATP و امینواسیدها نیز در این پروسه نقش دارند. مرحله شروع را می‌توان به چهار قسمت تقسیم کرد:

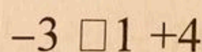
۱- تجزیه رایبوزوم به پارچه‌های خورد 40S و 60S
۲- اتصال یک کمپلکس سه تایی مرکب از tRNA- met، GTP و eIF-2 به رایبوزوم 40S و تشکیل کمپلکس پیش از شروع
۳- اتصال mRNA به کمپلکس شروع 43S
۴- ترکیب کمپلکس شروع 43S با پارچه خورد 60S رایبوزوم و تشکیل کمپلکس شروع 80S

تجزیه رایبوزوم: در فکتور شروع، eIF-3 و eIF-IA به پارچه خورد 40S رایبوزوم که تاره جدا شده است متصل می‌شوند. به این ترتیب اتصال مجدد به زیر واحد 60S به تأخیر می‌افتد و سایر فکتورهای شروع ترجمه خواهد توانست به پارچه خورد 40S متصل شوند.

تشکیل کمپلکس پیش از شروع (43S) Preinitiation complex: اولین مرحله این پروسه شامل اتصال GTP به eIf-2 است. این کمپلکس دوتایی سپس به met-tRNAi، یک tRNA خاص که در اتصال به کودون شروع کننده AUG نقش دارد، می‌پیوندد. دو نوع tRNA برای متیونین وجود دارد. یکی از آنها متیونین را برای کودون شروع‌کننده به کار می‌برد و دیگری برای متیونین‌های داخل مالیکول از آن استفاده می‌کند. هرکدام از این دو نوع tRNA داری زنجیر نوکلیوتایدی منحصربه فرد هستنند. هردوی آنها توسط یک متیونیل tRNA سنتتز امینواسایلیشن می‌شوند. این کمپلکس سه تایی به پارچه خورد 40S رایبوزوم وصل می‌شود و کمپلکس پیش از شروع 43S را تشکیل می‌دهد که پس از اتصال به eIF-3 و eIF-1A پایدار می‌شود.

تشکیل کامپلکس شروع 43S: قسمتی که انتهای \`5 اکثر مالیکول‌های mRNA در

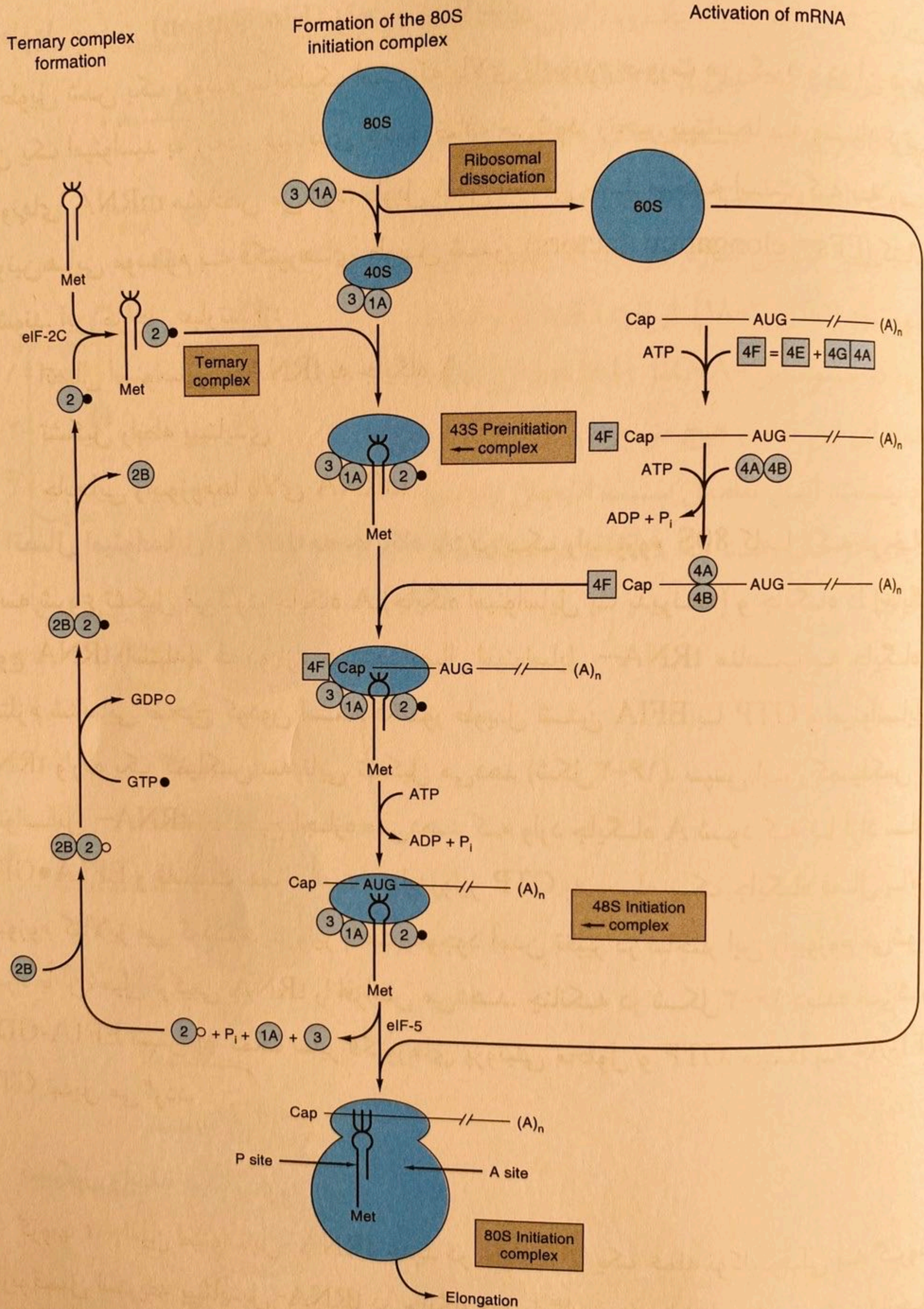
حجرات یوکاریوتیک داری (Cap)سر پوش است. این سر پوشک میتایل-گوانوزیل ترای فاسفیت، اتصال mRNA به کامپلکس پیش از شروع 43S را تسهیل می‌کند. یک کمپلکس پروتینی متصل شونده به سر پوشک به نام eIF-4F (4F)، که از eIF-4F و کمپلکس eIF-4G-(4G)-eIF4A(4A) تشکیل شده است، این طریق پروتین4E به سر پوشک متصل می‌شود. سپس eIF4A(4A) و eIF4B(4B) از طریق فعالیت هلیکیز وابسته به ATP و ATase، به ساختمان دوم پیچیده انتهای ۵َ mRNA متصل می‌شوند و آن را باز می‌کنند. اتصال mRNA به کمپلکس پیش از شروع 43S و تشکیل کمپلکس شروع 48S، مستلزم هایدرولیز ATP است. کودون شروع عموماً نزدیکترین AUG به انتهای ۵َ است، ولی تعیین دقیق کودون شروع به وسیله زنجیرهای تثبیت شده کوزاک Kozan consensus sequences انجام می‌شود که در اطراف این AUG قرار گرفته اند.


−3 □1 +4


GCCA / GCCAUGG

ارجح‌ترین حالت، وجود یک پیورین در موقعیت‌های ۳- و ۴+ نسبت به AUG است.

تشکیل کامپلکس شروع 80S: اتصال پارچه خورد رایبوزومی 60S به کمپلکس شروع 48S با هایدرولیز GTP متصل به eIf-2 به وسیله eIf-5 همراه است. این تعامل سبب آزادی فکتورهای شروع متصل به کامپلکس شروع 48S می‌شود(این فکتورهای بعداً دوباره مورد استفاده قرار می‌گیرند) و در پی آن زیرواحد های 40S و 60S به سرعت باهم وصل می‌شوند تا رایبوزوم 80S را تشکیل دهند. در این هنگام met-tRNA بالای محل P در رایبوزوم قرار دارد و آماده است که سایکل افزایش طول را آغاز کند.



شکل ۳-۱۵، نمایش ترسیمی مرحله شروع سنتیز پروتین بالای الگوی یا نمونه ای یوکاریوتیک که حاوی یک سر پوشک ۵ و انتهای ۳ پولی [(A)n] (A) است.

طویل شدن (Elongation) زنجیر پیپتایدی

طویل شدن یک پروسه سایکلیک است که بالای رایبوزوم صورت می گیرد و در آن در هر زمان یک امینواسید به زنجیر پیپتایدی جدید اضافه می‌شود. زنجیر پیپتایدها به وسیله ترتیب کودونهای mRNA مشخص می‌شود. طویل شدن شامل چند مرحله است که به وسیله پروتین‌هایی موسوم به فکتورهای طویل شدن (EFs= elongation factors) کتالایز می‌شوند. این مراحل عبارتند از:

۱- اتصال امینواسایل –tRNA به جایگاه A

۲- تشکیل رابطه پیپتایدی

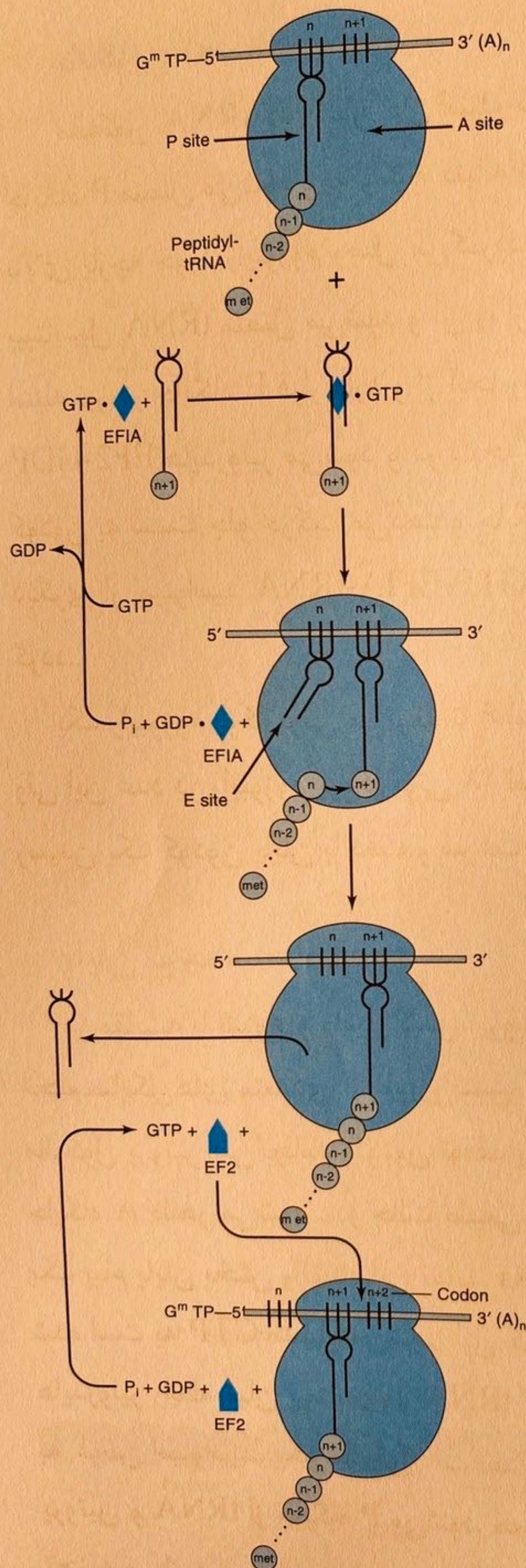
۳- جابجایی رایبوزوم‌ها بالای mRNA

اتصال امینواسایل –tRNA به جایگاه A: در یک رایبوزوم 80S کامل که در خلال پروسه شروع تشکیل می‌شود، جایگاه A (جایگاه امینواسایل یا پذیرنده) و جایگاه E (جایگاه خروج tRNA (استیله)، هر دو آزاد هستند. اتصال امینواسایل –tRNA مناسب به جایگاه A مستلزم شناسایی صحیح کودون است. فکتور طویل شدن EFIA با GTP و امینواسایل-tRNA وارده یک کمپلکس سه تایی تشکیل می‌دهد (شکل۳-۱۶). سپس این کمپلکس به امینواسایل –tRNA صحیح اجازه می‌دهد که وارد جایگاه A شود که با آزاد سازی EF1A•GDP و فاسفیت همراه است . هایدرولیز GTP به وسیله یک جایگاه فعال بالای رایبوزوم کتالایز می گردد، هایدرولیز باعث به‌وجود آمدن تغییر در ساختار این رایبوزوم می‌شود و همراه با آن، میل ترکیبی tRNA را افزایش می‌دهد. چنانکه در شکل۳-۱۶ دیده می‌شود EF1A-GDP سپس به کمک سایر فکتورهای پروتینی محلول و GTP، مجدداً به EF1-A-GTP تبدیل می‌گردد.

تشکیل رابطه پیپتایدی

گروپ α- امین امینواسایل-tRNA جدید در جایگاه A، یک حمله نوکلیوفیلی به گروپ کاربوکسیل استریفه پیپتایدیل-tRNA در جایگاه p (جایگاه پیپتایدیل یا پولی پیپتاید) انجام می‌دهد. در هنگام شروع ترجمه، این جایگاه به وسیله امینواسایل –tRNA meti اشغال شده

است. این تعامل به وسیله یک پپتایدیل ترانسفریز کتالایز می‌شود که جزئی از 28SRNA در پارچه خورد 60S رایبوزوم است. این مثال، نمونه دیگری از فعالیت رایبوزوم است و به نقش مهم و مستقم RNA سنتیز پروتین اشاره می‌کند که پیش از این متصور نبود (شکل ۳-۱۸). از آنجا که امینواسید موجود در امینواسایل-tRNA قبلاً (فعال) شده است، برای این تعامل هیچ منبع انرژی بیشتری لازم نیست. این تعامل سبب اتصال زنجیر پپتایدی در حال رشد به tRNA در جایگاه A می‌گردد.



شکل ۳-۱٦، نمایش ترسیمی عملیه طولانی شدن پپتاید در مراحل سنتیز پروتین

جابجایی (Translocation)

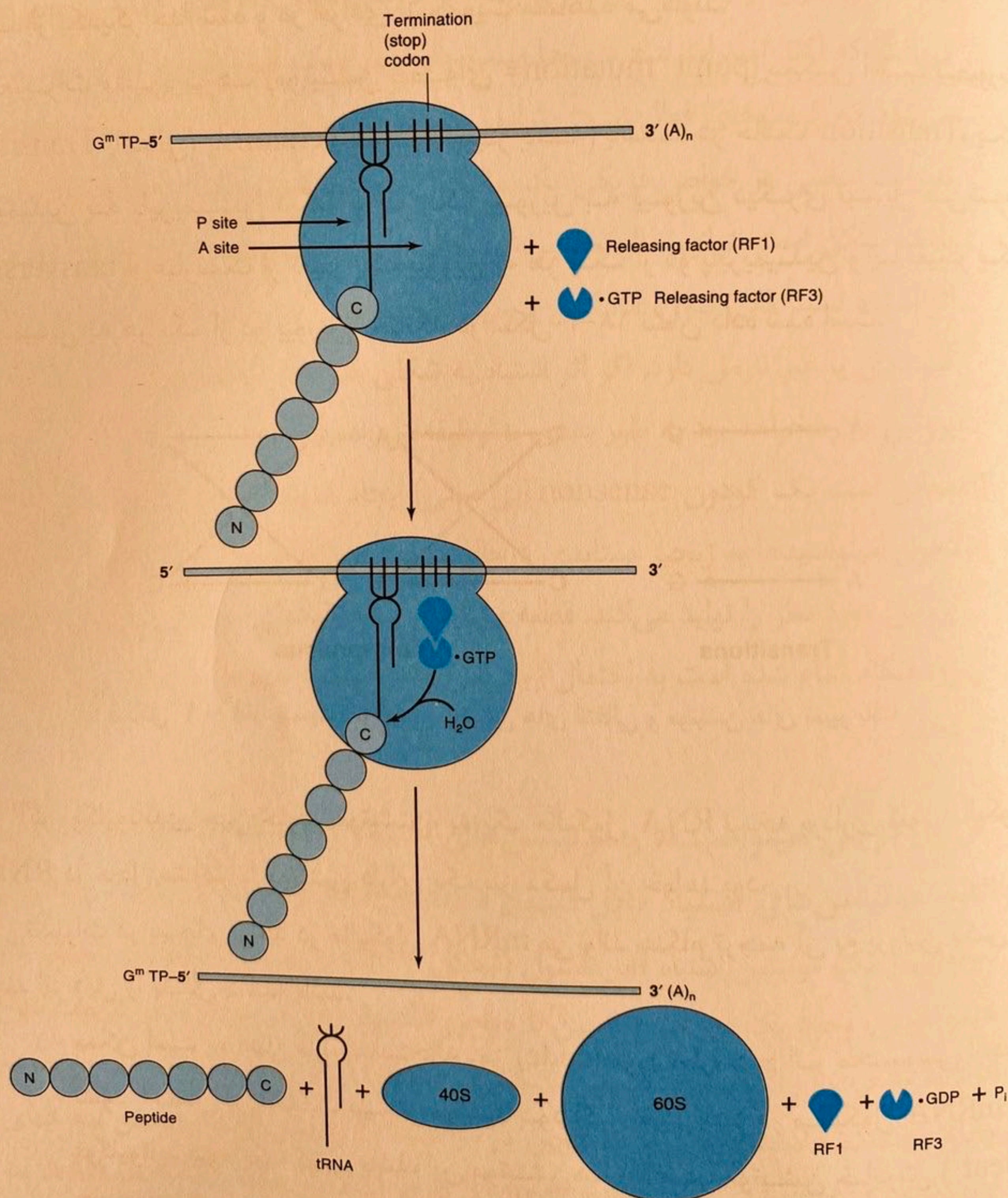
مالیکول tRNA که اکنون دی اسیله شده است به وسیله انتی‌کودون خود در یک انتها به جایگاه P متصل می‌شود و به وسیله دنباله باز CCA به یک جایگاه خروج (E=Exit site) بالای پارچه خورد رایبوزوم وصل می‌گردد. در این هنگام، فکتور طویل شدن (EF2) به پیپتایدیل tRNA متصل می‌شود و آن را از جایگاه A به جایگاه P جابجا می‌کند. tRNA دی اسیله نیز در جایگاه E قرار دارد و از آنجا رایبوزوم را ترک می‌کند . کمپلکس EF2-GTP به EF2-GDP هایدرولیز می‌شود و در نتیجه mRNA را به شکل مؤثر و دقیقی به اندازه یک کودون به سمت جلو حرکت می‌دهد و جایگاه A را خالی می‌کند تا به وسیله کمپلکس سه گانه دیگری از امینواسید GTP-EFIA-tRNA اشغال شود و سایکل جدیدی از طویل شدن آغاز گردد.

یک رایبوزوم یوکاریوتی می‌تواند تا ۶ امینواسید را درهر ثانیه وارد ساختمان پولی پیپتاید کند، ولی این عدد در رایبوزوم پروکاریوتی ۱۸ امینواسید در ثانیه است. بنابرین، پروسه سنتیز پیپتاید تا رسیدن یک کودون پایان با دقت و سرعت زیادی پیش می‌رود.

پایان ترجمه (Termination)

در مقایسه با شروع و طویل شدن، پروسه پایان نسبتاً ساده است (شکل ۳-۱۷). پس از انجام سایکل‌های متعددی از طویل شدن که به پولی میریزیشن امینواسید ها خاص به یک مالیکول پروتین می‌انجامد، کودون توقف یا پایان بخش mRNA (UGA, UAG,UAA) در جایگاه A ظاهر می‌شود . در حالت طبیعی هیچ tRNA وجود ندارد که انتی‌کودون آن بتواند یک پیام پایان بخش را شناسایی نماید. فکتور آزاد کننده (RF3=releasing factor) تشکیل شده است به GTP متصل می‌شود. این کمپلکس، که فعالیت پیپتایدیل ترانسفریز دارد، موجب هایدرولیز رابطه میان پیپتایدی و tRNA که جایگاه P را اشغال کرده است، می‌شود. در اینجا به عوض امینواسید، یک مالیکول آب اضافه می‌شود. این تعامل هایدرولیز باعث آزاد شدن پروتین و tRNA از جایگاه P می‌شود. همزمان با این هایدرولیز و آزادسازی، رایبوزوم 80S تجزیه می‌شود و به پارچه‌های خورد 40S و 60S تبدیل می گردد که سپس مجدداً مورد

استفاده قرار می‌گیرند. براین اساس، فکتورهای آزاد کننده پروتئین‌هایی هستند که وقتی یک کودون توقف جایگاه A را اشغال می‌کند، رابطه پپتایدیل –tRNA را هایدرولیز می کنند. سپس mRNA از رایبوزوم جدا می‌شود و رایبوزوم به زیرواحد های 40S و 60S تجزیه می‌گردد و باز سایکل دیگری تکرار می‌شود.

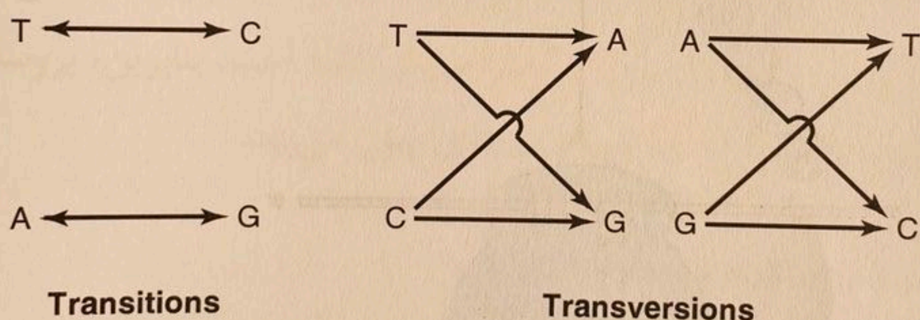


شکل ۳–۱۷، نمایش ترسیمی عملیه خاتمه سنتیز پروتئین

موتیشن (Mutation)

موتیشن عبارت از تغییر در تعاقب نوکلیوتایدها در یک جین می‌باشد. هر چند که تغییر اولیه ممکن است در رشته الگوی یا نمونه ای مالیکول DNA دو رشته ای یک جین رخ ندهد، ولی پس از همانندسازی، مالیکول های DNA دختری که داری موتیشن در رشته الگو یا نمونه هستند از یکدیگر جدا شده و در افرادی از جمعیت مشاهده می‌شوند.

تغییرات منفرد بیزها (موتیشن نقطه‌ای =point mutation) ممکن است بصورت Transition (انتقالی) یا Transversion (تغییر یافته) باشند. در حالت Transition، یک پایریمیدین به پایریمیدین دیگر و یا یک پیورین به پیورین دیگری تبدیل می‌شود. Transversion عبارتست از تغییر یک پیورین به هر یک از دو پایریمیدین و یا تغییر یک پایریمیدین به هر یک از دو پیورین، چنانکه در شکل ۳-۱۸ نشان داده شده است.



شکل ۳ – ۱۸، نمایش ترسیمی موتیشن های انتقالی و موتیشن های تغییر یافته

اگر نوکلیوتایدی جین حاوی موتیشنن، به یک مالیکول RNA نسخه برداری شود، مالیکول RNA در محل متناظر با موتیشن دارای یک بیز مکمل آن خواهد بود.

تغییرات در بیزهای واحد در مالیکول mRNA می‌تواند هنگام ترجمه آن به پروتین یکی از چند اثر ذیل را بدنبال داشته باشد.

۱- ممکن است به دلیل قابلیت استحاله رمز (code) مورد نظر، هیچ اثر محسوسی ایجاد نشود. احتمال این حالت بیشتر خواهد بود اگر تغییر بیز در مالیکول mRNA در نوکلیوتاید سوم یک کودن باشد، این موتیشن‌ها را اغلب موتیشن خاموش (silent mutation) می نامند. ترجمه یک کودون کمترین حساسیت را نسبت به تغییر در

موقعیت سوم آن نشان می‌دهد.

۲- اثر اشتباه (missense effect) هنگامی رخ می‌دهد که یک امینواسید متفاوت در محل متناظر مالیکول پروتین وارد شود. این امینواسید اشتباهی، مربوط به محل قرار گیری اش در یک پروتین خاص- ممکن است برای عملکرد آن مالیکول پروتین، قابل قبول، نسبتاً قابل قبول، و یا غیر قابل قبول باشد. با بررسی دقیق رمزهای جینتکی می‌توان دریافت که اکثر تغییرات منفرد بیزها سبب جایگزینی یک امینواسید با امینواسید دیگری می‌شود که گروپ‌های فعال نسبتاً مشابهی دارند. این، میکانیزم مؤثر برای اجتناب از تغییرات اساسی در خواص فزیکی یک مالیکول پروتینی است. اگر اثر اشتباه قابل قبول باشد، ممکن است نتوانیم مالیکول پروتین حاصل شده را از شکل طبیعی فرق داد. یک اثر اشتباه نسبتاً قابل قبول، مالیکول پروتینی ایجاد می‌کند که فعالیت نسبی ولی غیرعادی یا غیر نارمل دارد. اگر اثر اشتباه به شکلی غیر قابل قبول رخ دهد، مالیکول پروتین قادر نخواهد بود به طور عادی به وظیفه‌اش عمل کند.

۳- ممکن است یک کودون nonsense (بی معنی) ایجاد شود که به پایان زود هنگام دخول امینواسیدها به زنجیر پیپتایدی درحال ساخت می‌انجامد و فقط قسمتی از مالیکول پروتین مورد نظر را تولید می‌کند. قطعه پیپتایدی یا مالیکول پروتینی که ساخت آن زودهنگام تمام شده است به احتمال زیاد نمی‌تواند عملکرد مربوط به خودش را انجام دهد.

اثر جایگزینی امینواسیدها و موتیشن‌های اشتباه (Missense Mutations):

الف- موتیشن‌های اشتباه قابل قبول (Acceptabel Missense Mutations)

نمونه‌ای از یک موتیشن اشتباه قابل قبول (شکل ۳-۱۹) در جین ساختمانی زنجیر β- هیموگلوبین، وجود یک نوع هیموگلوبین با خواص الکتروفوریزی تغییر یافته در کریوات سرخ افراد به ظاهر سالم است. هیموگلوبین هیکاری (Hikari) لااقل در دو خانواده از مردم جاپان یافت شده است. در این هیموگلوبین در موقعیت ۶۱ زنجیر β، اسپاراجین به جای لایزین جایگزین شده است. در Transversion که در اینجا رخ داده است، باید AAA یا

AAG به AAU یا AAC تغییر کرده باشد. جایگزینی ایـن لایـزین خـاص بـا اسـپارجین ظاهراً تغییری در عملکرد طبیعی زنجیر β دراین افراد ایجاد نمی‌کند.

	Protein molecule	Amino acid	Codons
Acceptable missense	Hb A, β chain → Hb Hikari, β chain	61 Lysine → Asparagine	AAA or AAG → AAU or AAC
Partially acceptable missense	Hb A, β chain → Hb S, β chain	6 Glutamate → Valine	GAA or GAG → GUA or GUG
Unacceptable missense	Hb A, α chain → Hb M (Boston), α chain	58 Histidine → Tyrosine	CAU or CAC → UAU or UAC

شکل ۳-۱۹، مثال‌هایی از سه نوع موتیشن اشتباه که منجر به تولید زنجیرهای هیموگلوبین غیر طبیعی می‌شوند.

ب- موتیشن‌های اشتباه نـسبتاً قابـل قبـول (Partiallay Acceptabel Missense Mutations)

(Mutations): هیموگلوبین S بهترین مثال برای یک موتیشن‌های اشتباه نسبتاً قابل قبـول است که در کم‌خونی حجرات داسی شکل یافت مـی‌شـود. در اینجـا گلوتامیـک اسـید، کـه امینواسید طبیعی در موقعیت ۶ زنجیر β است، با والین جایگزین شده است. تغییر نوکلیوتاید منفرد متناظر در داخل کودون، شامل تبدیل GAA یا GAG که مربوط به گلوتامیک اسید است، به GUA یا GUG مربوط به والین می باشد. واضح است که اگر جین موتیشن یافته، به صورت هموزیگوت (homozygous) باشد، این موتیشن اشتباه عملکرد طبیعی را از بین می‌برد و کم‌خونی حجرات داسی شکل ایجاد می‌کند. تغییر گلوتمیت به والین را می‌تـوان از

نوع نسبتاً قابل قبول دانست، چون هیموگلوبین S، هر چند به شکلی غیر طبیعی، به اکسیجن متصل می‌شود و آن را آزاد می‌کند.

ج- موتیشن‌های اشتباه غیر قابل قبول (Unacceptabel Missense Mutations):

موتیشن‌های اشتباه غیر قابل قبول در یک جین هیموگلوبین، مالیکول هیموگلوبینی تولید می‌کند که فاقد عملکرد است. به طور مثال، موتیشن‌های هیموگلوبین M مالیکول‌هایی تولید می‌کند که آهن دو ولانسه Fe^{2+} را در جز هیم به آهن سه ولانسه Fe^{3+} اکسیدایز می‌کنند و مت هیموگلوبین به‌وجود می‌آورند. مت هیموگلوبین قادر به انتقال اکسیجن نیست. نوع دیگر از موتیشن‌های در نتیجه حذف (Deletion) یا اضافه شدن (Insertion) نوکلیوتاید های DNA به‌وجود می آیند و مالیکول‌های mRNA را تغییر می‌دهند. حذف یک نوکلیوتاید واحد از رشته کود کننده یک جین سبب تغییر چوکات (reading frame) mRNA می‌شود. ترجمه mRNA قادر به تشخیص این که یک بیز حذف شده است نیست، چون هیچ نقطه گذاری در خواندن کودون‌های انجام نمی‌شود. بنابرین زنجیر امینواسیدهای پولی میریزشن شده، چنانکه در مثال اول شکل ۳–۲۰ نشان داده شده است.

اگر سه نوکلیوتاید یا مضربی از سه نوع نوکلیوتاید از ناحیه کود کننده حذف شوند، هنگامی که mRNA مربوطه ترجمه می‌شود پروتینی ایجاد می‌کند که امینواسید به تعداد متناظر از آن حذف شده اند (مثال ۲، شکل ۳–۲۰).

اضافه شدن یک یا دو نوکلیوتاید یا تعدادی نوکلیوتاید که مضرب سه نباشند در یک جین سبب تولید mRNA می‌شود که چوکات خواندن آن در هنگام ترجمه به هم خورده است و همان اثراتی را که در اثر حذف در ترجمه mRNA رخ می دهند نشان می‌دهد. این حالت می‌تواند زنجیر امینواسید را که در سمت انتهایی محل اضافه شدن قرار دارند به هم بریزد و یک کودون اشتباه در محل و یا پس از محل اضافه شدن ایجاد کند و یا حتی باعث شود که خواندن پس از کودون پایان بخش طبیعی هم ادامه پیدا کند. متعاقب بروز حذف در یک جین، بروز یک اضافه (و یا برعکس)می‌تواند چهار چوب صحیح خوانده را مجدداً برقرار کند (مثال ۴، شکل ۳–۲۰).

Normal — Wild type

mRNA 5'... UAG UUUG AUG GCC UCU UGC AAA GGC UAU AGU AGU UAG... 3'

Polypeptide Met — Ala — Ser — Cys — Lys — Gly — Tyr — Ser — Ser STOP

Example 1 — Deletion (–1)

–1 U

mRNA 5'... UAG UUUG AUG GCC CUU GCA AAG GCU AUA GUA GUU AG... 3'

Polypeptide Met — Ala — Leu — Ala — Lys — Ala — Thr — Val — Val — Ser —

Garbled

Example 2 — Deletion (–3)

–3 UGC

mRNA 5'... UAG UUUG AUG GCC UCU AAA GGC UAU AGU AGU UAG... 3'

Polypeptide Met — Ala — Ser — Lys — Gly — Try — Ser — Ser STOP

Example 3 — Insertion (+1)

+1 C

mRNA 5'... UAG UUUG AUG GCC CUC UUG CAA AGG CUA UAG UAG UUAG... 3'

Polypeptide Met — Ala — Leu — Leu — Gln — Arg — Leu STOP

Garbled

Example 4 — Insertion (+1) Deletion (–1)

+1 U –1 C

mRNA 5'... UAG UUUG AUG GCC UCU UUG CAA AGG UAU AGU AGU UAG... 3'

Polypeptide Met — Ala — Ser — Leu — Gln — Arg — Tyr — Ser — Ser STOP

Garbled

شکل ۳–۲۰، مثال‌های از اثرات حذف و اضافه شدن در یک جین بالای زنجیر mRNA و زنجیر پولی پیپتاید که از روی آن ترجمه می‌شود.

خلاصه

اطلاعات جینتکی که در زنجیر نوکلیوتایدهای DNA ذخیره شده اند دو هدف را تأمین می‌کنند. یکی اینکه منبع اطلاعات برای سنتیز همه مالیکول های پروتین حجرات و ارگانیزم به شمار می روند، و دیگر اینکه اطلاعات به ارث رسیده به حجرات دختر یا پسر را تشکیل می‌دهند.

DNA در حجرات یوکاریوتیک (eukaryotic) با انواع مختلف از پروتین ها(پروتین های قلوی نسبتاً کوچک موسوم به هیستون ها histones که مقدار آن مساوی به DNA است و همچنین مقدار کمتری از پروتین های غیرهیستونی که اکثر آنها اسیدی و بزرگتر از هیستون ها هستند و نیز مقدار کم RNA) همراه است و ساختمانی را به‌وجود می‌آورد که کروماتین (chromatin) نامیده می‌شود. در همه حجرات، همانندسازی می‌تواند فقط از روی یک الگوی DNA یک رشته ای‌single stranded (ssDNA) انجام شود. بنابرین، برای تعیین محل شروع همانندسازی و بازکردن DNA دو رشته‌های double-stranded (dsDNA) در محل مورد نظر، باید میکانیزم‌های وجود داشته باشد.

تعداد از مالیکول‌های متفاوت DNA پولی میریز نیز در همانندسازی DNA شرکت می‌کنند. این مالیکول‌ها در سه خواص مهم اشتراک دارند: (۱) دراز شدن زنجیر (chain elongation) ، (۲) پیشروندگی (processivity)، (۳) تصحیح (proofreading). دراز شدن زنجیر بصورت سرعت پولیمرایزیشن (تعداد نوکلیوتایدها در ثانیه) بیان می‌شود. پیشروندگی به معنی افزایش تعداد نوکلیوتایدهای اضافه شده به زنجیر آغاز شونده قبل از جدا شدن پولی میریز از رشته نمونه است. وظیفه تصحیح نیز شناسایی خطاهای نسخه‌برداری و برطرف کردن آنها است.

در تمام حجرات چهار دسته اصلی RNA وجود دارد، ribosomal RNA (rRNA)، messenger RNA (mRNA)، transfer RNA (tRNA)، و RNA های کوچک RNA) کوچک هسته‌ای "snRNA = small nuclear RNA" و میکروRNA "miRNA"). سه نوع اول در سنتیز پروتین‌ها نقش دارند، در حالیکه RNA های کوچک در

اتصال mRNA و تنظیم جین (با تغییر دادن mRNA) دخیل هستند.

موتیشن عبارت از تغییر در تعاقب نوکلیوتایدها در یک جین می‌باشد. هر چند که تغییر اولیه ممکن است در رشته الگوی یا نمونه‌ای مالیکول DNA دو رشته‌ای یک جین رخ ندهد، ولی پس از همانندسازی، مالیکول های DNA دختری که داری موتیشن در رشته الگو یا نمونه هستند از یکدیگر جدا شده و در افرادی از جمعیت آن موجود زنده مشاهده می‌شوند.

فصل چهارم

هورمون‌ها

(HORMONES)

محتویات عمده

- مقدمه
- میکانیزم تأثیر هورمون‌ها
- تنظیم افراز هورمون‌ها
- هورمون‌های غده نخامیه (Pituitary)
- سنتیز پروتین
- هورمون‌های غده درقیه (Thyroid)
- هورمون‌های غدوات پاراتایروئید (Parathyroid)
- هورمون‌های پانکریاس (Pancreas)
- هورمون‌های فوق‌الکلیه (Adrenal)
- هورمون‌های گوناد
- خلاصه

مقدمه

افرازات اکثریت غدوات در عضویت از طریق قنات‌ها صورت می‌گیرد که این نوع غدوات را غـدوات اکزوکراین (Exocrine glands) گویند.

غدوات که مواد کیمیاوی تولید شده آن ها مستقیماً داخل دوران خون جهت انتقال به انـساج مـورد هدف افراز می‌گردند، غدوات بدون قنات یا غدوات افـراز داخلـی (endocrine glands) اند،کـه مـواد افرازی این غدوات به نام هورمون‌ها نامیده می‌شوند.

تعریف: هورمون مواد کیمیاوی اند که دریک قسمت از عضویت ساخته می‌شود و بـه وسـیله جریـان خون به اعضائی مورد هدف و انساج منتقل می‌گردد تا تغییر را بالای ساختمان و وظایف آنها ایجاد نماید.

این توصیف سنتی بسیار محدود کنند است، چون هورمون‌ها می‌توانند بدون اینکه وارد جریان خون سیستمیک شوند، برحجرات مجاور خود اثر کنند (paracrine action) و یا اثر خود را بر حجرات که در آنها ساخته شده اند اعمال نمایند (autocrine action).

هورمون‌ها مواد تنبیه کننده اند و منحیث کتلست‌های عضویت عمل می‌کنند. هورمون‌ها با درنظـر داشت وظایف مختلف و خواص متفاوت انساج مورد هدف، پروسه‌های معکوس میتابولیک را کنتـرول و کتالایز می‌کنند.

عمده‌ترین غدوات افراز کننده هورمون قرار ذیل است:

- نخامیه (Pituitary)
- درقیه (Thyroid)
- پاراتایروئید (Parathyroid)
- پانکریاس (Pancreas)
- فوق‌الکلیه (Adrenal)
- تخمدان (Ovaries)
- خصیه‌ها (Testes)

تصنیف‌بندی هورمون‌ها

نظر به تصنیف‌بندی Li هورمون‌ها از نظر کیمیاوی به سه گروپ ذیل تصنیف می‌گردند:

- هورمون‌های ستیروئیدی: این هورمون‌ها از نظر کیمیاوی ستیروئیدها بوده مانند هورمون ادرینوکورتیکوستیروئید، اندروجن، اوستروجن و پروجسترون.
- مشتقات امینو اسید: این هورمون‌ها از امینو اسید تایروزین مشتق گردیده اند مانند اپی نفرین، نارایی نفرین و هورمون غده درقیه.
- هورمون‌های پروتینی و پیپتایدی: این هورمون‌ها یا پروتین‌های با جسامت بزرگ و یا پیپتایدهای کوچک یامتوسط اند مانند انسولین، گلوکا گون، پاراتایروئید، کلسی تونین و هورمون‌های غده نخامیه.

فکتورهای تنظیم کننده فعالیت هورمون‌ها

فعالیت هورمون مورد هدف در عضو توسط چهار فکتور ذیل تنظیم می‌گردد:

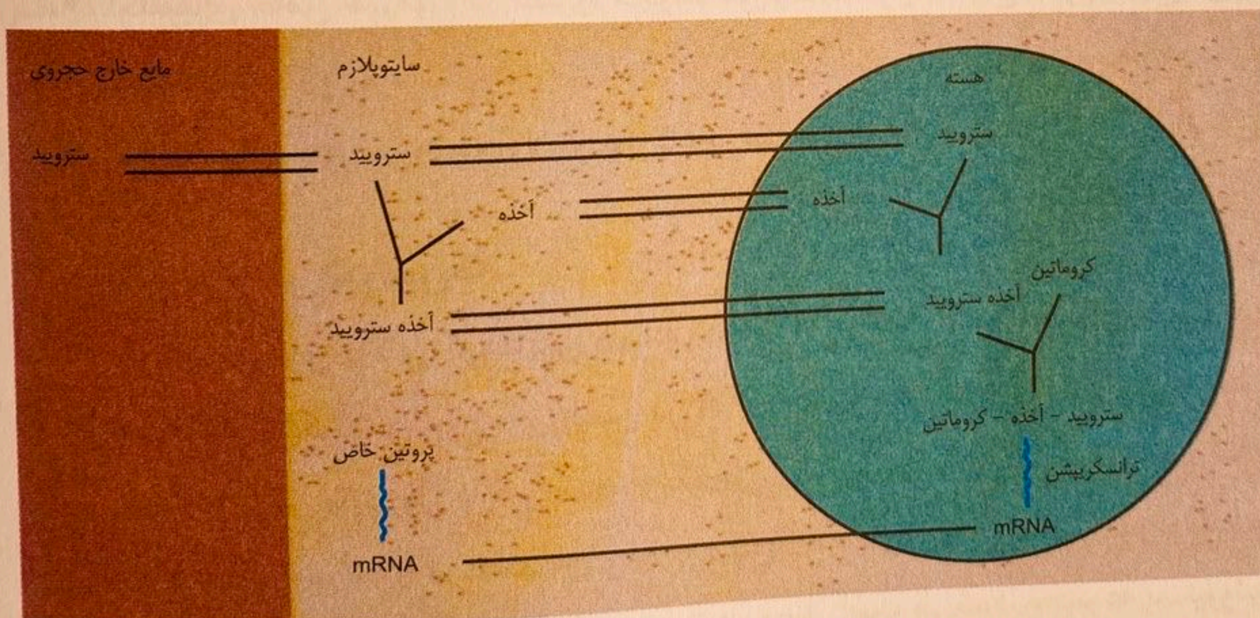
- سرعت ترکیب و افراز هورمون: هورمون‌ها در غدوات اندوکراین ذخیره می‌گردند و در برخی حالات منحیث سیستم انتقالی خاص در پلازما می‌باشند.
- آخذه‌های خاص هورمون در غشای حجرات مورد هدف از یک نسج نظر به نسج دیگر متفاوت می‌باشند.
- تجزیه نهایی هورمون‌ها معمولاً توسط کبد و کلیه صورت می‌گیرد.

میکانیزم تأثیر هورمون‌ها

۱- تأثیر هورمون بالای کروماتین هسته (Nuclear action): هورمون‌های ستیروئیدی بالای سرعت ترانسکریپشن جین‌های خاص در DNA هسته تأثیر می‌کنند. این هورمون‌ها در داخل هسته و یا در سایتوزول دارای آخذه‌های منحل، اولیگومیریک و متحرک پروتینی اند که این مشخصات تغییرات را در ساختمان و چارچ سطح آخذه‌های پروتینی مهیا کرده که منجر به اتصال کروماتین هسته که با مترکس هستوی وصل است می‌شود. مجموعه ستیروئید و آخذه به کروماتین هسته انتقال یافته و با HRE (Hormone- Response Element) که یک گیرنده ستیروئید است در زنجیر DNA در نهایت ابتدایی محل آغاز جین مسوول ستیروئید وصل می‌شود. تغییرات بعدی دیگر در غلظت m-RNA داخل حجروی رخ می‌دهد که سبب تغییر در سرعت ترکیب پروتین‌های که توسط آن کود می‌گردد مانند پروتین‌های ساختمانی، انزایمتیک، ناقل و پروتین‌های آخذه‌وی می‌شود و بالاخره این تغییرات منجر به تأثیرات مؤخر

بالای حجره می‌گردد. مغلق ستیروئید و آخذه از محل گیرنده به صورت آخذه و ستیروئید خارج می‌گردد، برخی ازهورمون‌های ستیروئیدی علاوه بر اینکه وظیفه تنظیم ترانسکریپشن را به عهده دارند منحیث ماده تنظیم کننده عملیه post-transcription، استحکامیت و انتقال m.RNA های خاص، نیز وظیفه اجرا می‌کنند. (شکل۴-۱).

۲-آخذه‌های غشاء: دخول برخی از مالیکول‌ها به داخل حجرات مورد هدف از طریق غشای لیپیدی صورت نگرفته بلکه توسط مالیکول‌های خاص آخذه‌های که در سطح غشای پلازمایی وجود دارد به داخل حجره می‌شوند. اکثراً هورمون‌ها به صورت مختص وظیفه انتقال مواد مختلفه را در غشای حجره دارندکه به صورت عموم این هورمون‌ها به آخذه‌ها در سطح حجره وصل می‌شوند و سبب تغییرات سریع و ثانوی میتابولیک در نسج می‌شود، اما بالای فعالیت میتابولیک محتویات آزاد غشاء تأثیر جزئی دارد و اکثر هورمون‌های پروتینی و کتکول امین‌ها از طریق اتصال مستقیم با آخذه‌های خاص غشاء سبب فعال شدن انتقال سیستم‌های انزایمی غشاء می‌گردد.



شکل ٤-١، میکانیزم تأثیر هورمون‌های ستیروئید را بالای کروماتین هسته نشان می‌دهد.

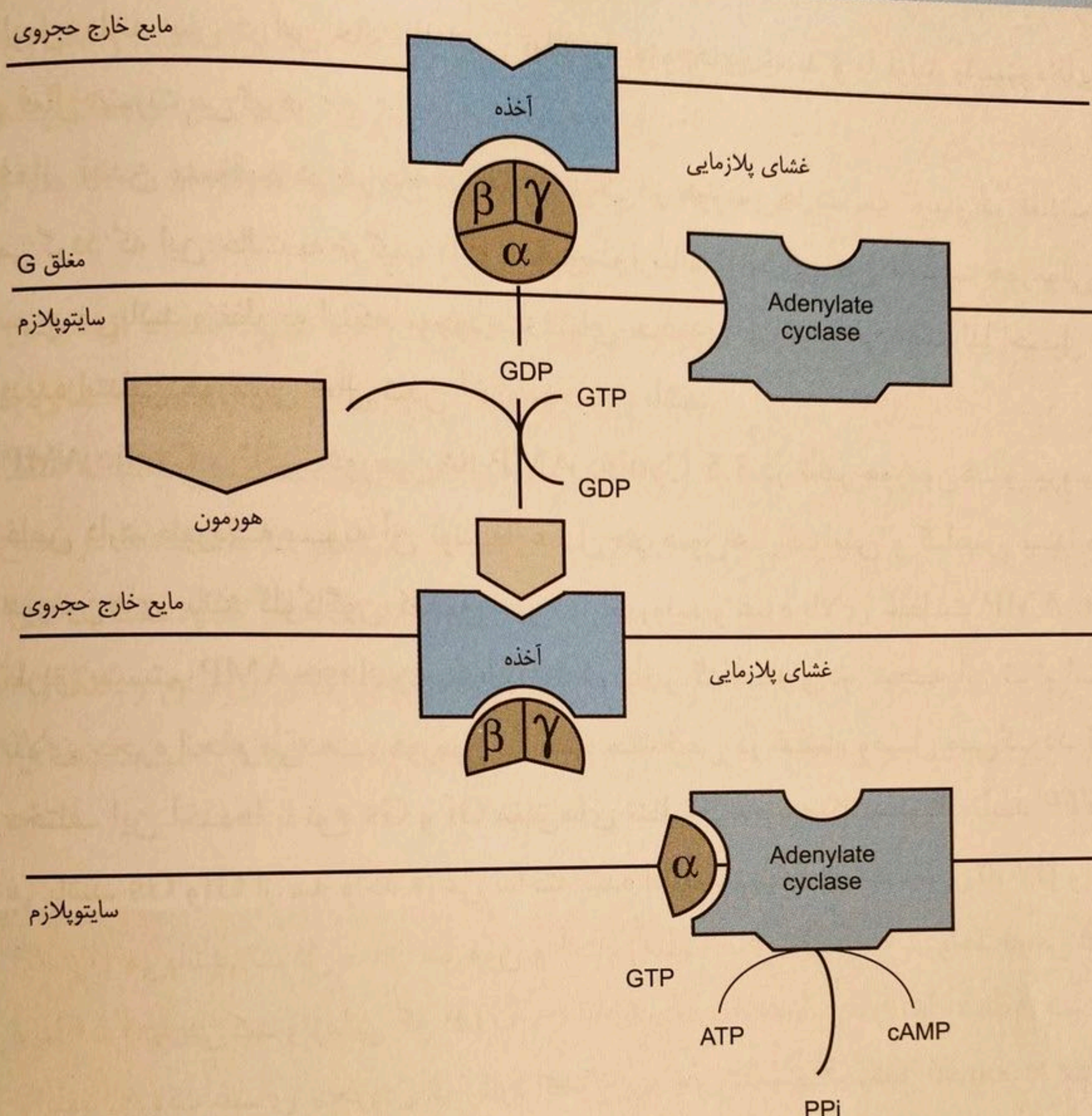
۳- تنبیه ترکیب انزایم در مرحله رایبوزومی: هورمون‌ها جهت تولید انزایم در مرحله انتقال معلومات توسط mRNA در سطح رایبوزوم تأثیر می‌کنند. رایبوزوم حیوانات که در معرض تأثیرات هورمون رشد قرار گرفته اند، ظرفیت بیشتر ترکیب پروتین را در موجودیت mRNA

نارمل، دارند. پس در این حالت افزایش تولید رایبوزوم‌های جدید و یا تولید رایبوزوم‌های خاص و فعال صورت می‌گیرد.

٤- فعال شدن مستقیم در مرحله انزایمی: برخی از هورمون‌ها سبب تغییر در فعالیت انزایم می‌گردد که این حالت به ترکیب داخل عضویت ارتباط ندارد این نوع تأثیرات هورمونی معمولاً سریع می‌باشد و نظر به اینکه موجودیت غشای حجروی ضروری می‌باشد، لذا احتمال دارد که پدیده ابتدایی هورمونی فعال شدن آخذه حجروی باشد.

۵- Cyclic AMP و تأثیر هورمون‌ها: 3,5 Cyclic AMP در تأثیر هورمون‌های پروتینی رول خاص دارد. طوریکه سویه آن توسط عمل هورمون‌ها افزایش و کاهش پیدا می‌کند. هورمون‌های مانند گلوکاگون،کتکول امین، پاراتایروئید و غیره بالای غلظت Cyclic AMP از طریق سیستم Adenylate-cyclase-AMP تأثیر گذاشته و در نتیجه آن تأثیرات خود را بالای حجره انجام می‌دهند. هورمون به آخذه مشخص در غشاء وصل می‌گردد که انواع مختلف این آخذه‌ها با نوع Gs و Gi مغلق‌های تنظیم‌کننده سه گانه نوکلیوتاید GTP همراه می‌باشد. Gs وGi از سه واحد فرعی ساخته شده است طوریکه Gs شامل α_s، $\beta\gamma$ و Gi دارای αi، $\beta\gamma$ می‌باشد. تشکل مغلق هورمون و آخذه زمینه اتصال GTP را به واحد فرعی الفا Gs و یا Gi فراهم می‌کند و زمانی که αs-GTP آزاد گردید با Adenylate cyclaseکه در سطح سایتوپلازمیک غشای حجروی قراردارد اتصال پیدا می‌کند و ساختمان Adenylate cyclase را تغییر داده که منجر به فعال شدن آن می‌شود. قابل یادآوری است که در بعضی حجرات برای فعالیت این انزایم Calmodulin- 4 Ca نیز ضروری است. انزایم Adenylate cyclase تبدیل ATP را به Cyclic AMP کتالایز نموده که در نتیجه غلظت داخل حجروی Cyclic AMP را افزایش می‌دهد.

شکل (۴-۲) در حالی که αi-GTP با Adenylate cyclase وصل شده و سبب نهی این انزایم می‌گردد که در این حالت غلظت داخل حجروی Cyclic AMP کاهش پیدا می‌کند. وظیفه عمده Cyclic AMP این است که برخی از پروتین کاینیز را به صورت Allosteric فعال می‌کند طوریکه در میتابولیزم گلایکوجن فعالیت پروتین کاینیز توسط Cyclic-AMP صورت می‌گیرد.



شکل ٤-٢، مغلق G وCyclic AMP را نشان می‌دهد.[۶]

یادداشت: *انسولین برعکس گلوکاگون باعث کاهش Cyclic-AMP درکبد می‌گردد بالای سویه غلظت Cyclic-AMP برعلاوه اینکه هورمون‌ها تأثیر دارد نیکوتینیک اسید، امیدازول و میتایل زانتین نیز تأثیر دارد.*[6]

٦- اهمیت پولی فاسفواینوزیتول و دای اسایل گلیسرول در تأثیر هورمون‌ها:

همان طوریکه CyclicAMP منحیث ناقل ثانوی عمل می‌کند مرکبات مانند (ITP) inositol 1,4,5 Triphosphate و Diacylglycerol (DAG) نیز رول ناقل ثانوی را دارند که مشخصاً این مرکبات برای هورمون‌های Vasopressin، TRH وGnRH منحیث ناقل ثانوی عمل می‌کند.

این هورمون‌ها سیستم Phospholipase-C-Polyphosphoinositol را جهت تولید ITP و DAG فعال می‌کند.هورمون‌های ذکر شده توسط اتصال با آخذه‌های پروتینی در غشای حجره مغلق تنظیم کننده سه گانه نوکلیوتایدی را فعال می‌کند که این مغلق Phospholipase را در سطح داخلی غشاء فعال می‌کند. ITP حرکت کلسیم را از منبع داخل حجروی میتوکاندریا به سایتوزول تنبیه می‌کند که بعداً ایون ها ی کلسیم منحیث ناقل ثانوی عمل می‌کند در حالی که DAG پروتینکاینیز C متعلق به Ca-phosphatidyl-serineرا که در سطح داخلی غشاء قرار دارد فعال می‌کند که این عمل ازطریق کاهش تمایل انزایم ذکر شده برای کلسیم صورت می‌گیرد. پروتین کاینیز C فاسفیت را به انزایم‌های مشخص و پروتین‌های دیگر سایتوزول جهت کنترول فعالیت‌ها نصب می‌کند.

۷- اهمیت کلسیم در تأثیر هورمون‌ها: تأثیرهورمون‌های پروتینی در عدم موجودیت کلسیم نهی می‌شود در حالی که کاهش و افزایش Cyclic AMP بدون تغییر باقی می‌ماند. پس کلسیم نظر به Cyclic AMP درفعالیت هورمون‌ها یک فکتور نهایی بوده طوریکه کلسیم ایونایز شده سایتوزول را فکتور مهم در نظر گرفته اند که منبع کلسیم ایونایز شده می‌تواند مایع خارج حجروی و یا کلسیم داخل حجروی باشد طوریکه ذکر گردید اتصال آخذه غشاء در این زمینه رول ارزنده دارند یعنی زمانی که هورمون به آخذه وصل گردید به صورت مستقیم سبب نهی Ca-ATPase گردیده و مجراهای (channels) مستقل کلسیم در غشاءجهت نفوذ کلسیم به داخل حجره نظر به تفاوت غلظت باز می‌گردد، که این حالت سبب افزایش غلظت کلسیم سایتوزول می‌گردد که کلسیم سایتوزول منحیث ناقل ثانوی عمل نموده و فعالیت‌های حجروی را تحت تأثیر خود قرار می‌دهد. مغلق هورمون و آخذه سبب تولید ITP می‌شودکه غلظت کلسیم سایتوزول را با تحرکیت کلسیم از میتوکاندریا و اندوپلازمیک رتیکولوم افزایش می‌دهد. کلسیم در تنظیم انزایم‌های متعدد مانند A_2 Phospholipase، Proteinkinase، Guanylate- cyclase، Adenylate cyclase و Glycogen syntathase رول دارد که تمام این انزایم‌ها رول بیوشیمک و میتابولیک مشخص دارند همچنان کلسیم سبب تغییر قابلیت نفوذیه غشاء می‌گردد اکثراً تأثیرات کلسیم به واسطه پروتین‌های تنظیم کننده وابسته به کلسیم مانند Calmodulin و Troponin صورت می‌گیرد. (جهت مطالعه بیشتر در مورد Calmodulin به بخش میتابولیزم گلایکوجن مراجعه گردد).

۸- اهمیت CyclicGMP در تأثیر هورمون‌ها: هورمون‌های مانند انسولین و هورمون رشد بالای سیستم Guanylate-cyclase Cyclic GMP تأثیر می کند طوریکه سبب افزایش غلظت Cyclic GMP وفعال شدن پروتین کاینیزمی‌گردد که این انزایم سبب نصب فاسفیت بالای پروتین‌های مشخص حجره شده که در نتیجه تغییر در فعالیت آنها به وجود آمده که این حالت منجر به استرخا عضلات ملساء، توسع اوعیه وتأثیرات دیگر می گردد. قابل یاد آوری است که کلسیم نیز مانند ناقل ثانوی عمل نموده و Guanylate cyclase را فعال کرده و در نتیجه غلظت Cyclic GMP رادر داخل حجره افزایش می‌دهد.

۹- اهمیت عملیه نصب فاسفیت در انزایم تایروزین کاینیز: از مدت ها بدین سوء ناقل ثانوی برای انسولین، هورمون رشد، پرولکتین، اوکستوسین و غیره هورمون‌ها شناخته نشده است اما اتصال آن به آخذه غشای حجروی یک پروتین کا ینیز مشخص رابه نام تایروزین کا ینیز فعال می‌کند طوریکه نصب فاسفیت بالای بقیه تایروزین پروتین صورت گرفته که این عمل بعضی از تغییرات میتابولیک را به وجود می‌آورد.

تنظیم افراز هورمون‌ها

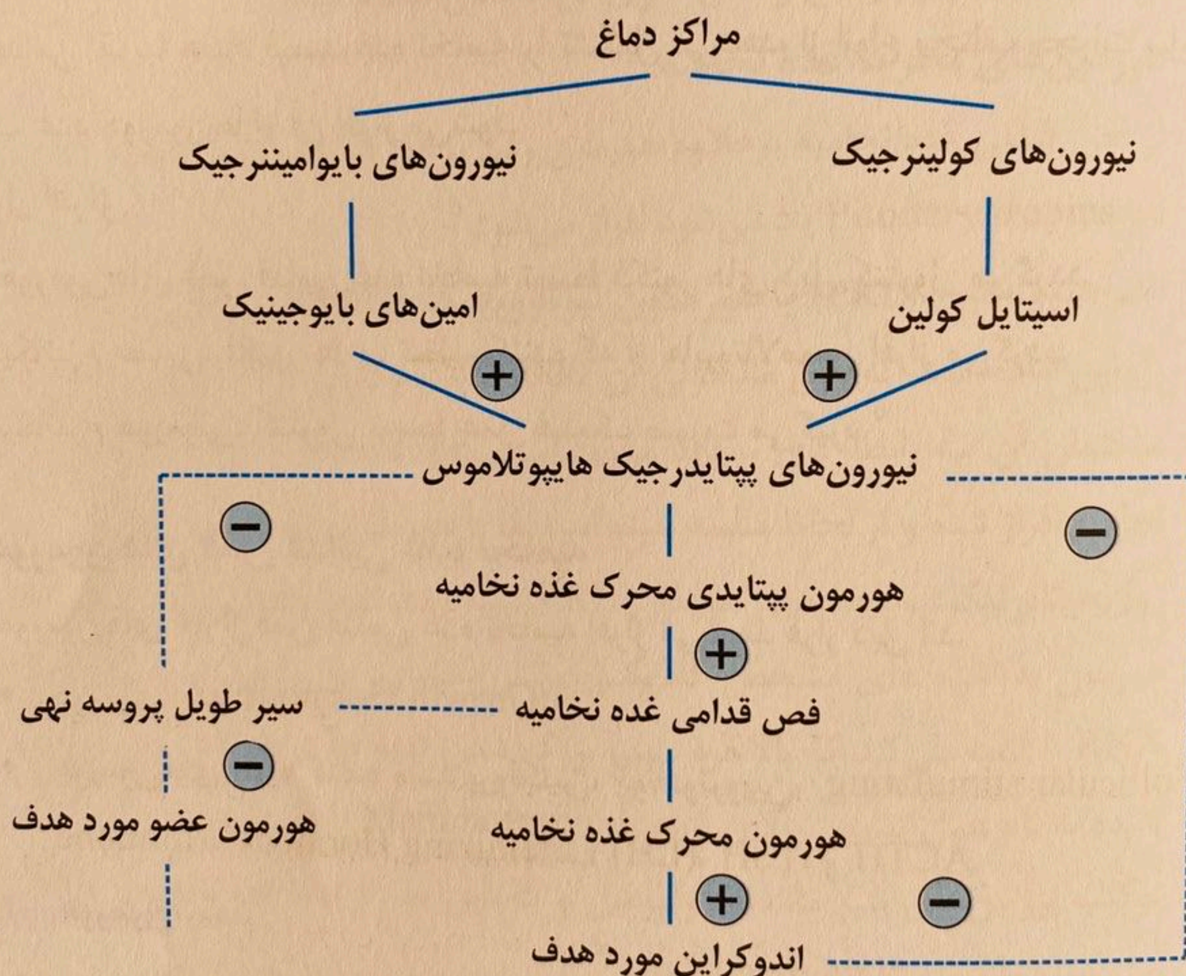
افراز هورمون‌ها به صورت واضح تحت کنترول میکانیزم های متعدد است که ذیلاً توضیح می‌گردد.

الف- میکانیزم کنترول عصبی اندوکراینی

سیاله های عصبی افراز برخی از غدوات اندوکراین را کنترول می‌کند. فایبرهای کولینرجیک عصب سمپاتیک افراز کتکول امین را از مخ غده فوق‌الکلیه تنبیه می‌کند و سیاله‌های عصبی از مراکز موجود در Hippocampus، Midbrain،brainstem از طریق نیورون‌ها Cholinergic و biaminergic با هایپوتلاموس می‌رسد که از نهایب این نیورون‌ها استایل کولین و امین‌های بیوجینک آزاد می‌شود که وظیفه کنترول افراز هورمون‌های تنبیه کننده غده نخامیه را از نیورون‌های Peptidergic هایپوتلاموس دارد. رخی از افرازات غدوات اندوکراین توسط هورمون‌ها نهی‌کننده و یا تنبیه کننده غده کنترول کننده تنظیم می‌شود مثلاً افراز کارتیکوستیروئید و هورمون غده درقیه بالترتیب توسط Corticotropin و Thyrotropin فص قدامی غده نخامیه کنترول می‌گردد. هورمون‌های تنبیه کننده افرازات اندوکراین توسط هورمون‌های هایپوتلاموس کنترول می‌گردد.

ب- میکانیزم کنترول فید بک (Feed Back)

این نوع کنترول به صورت عمده توسط فیدبک منفی به وجود می‌آید طوریکه هرگاه سویه هورمون غده مورد هدف درخون افزایش پیداکند، این هورمون افراز هورمون‌ها تنبیه کننده آن غـده را نهـی می‌کند. قشرغده فوق‌الکلیه هورمون را به نام کورتیزول افـراز مـی‌کنـد کـه توسـط عمـل فیـدبک طویل‌المدت می‌تواند سبب نهی افراز کورتیکوتروپین از فص قدامی غده نخامیه و کورتیکوتروپین از هایپوتلاموس گرددکه درنتیجه کاهش در افراز کورتیزول صورت می‌گیرد.



شکل ٤-٣، میکانیزم‌های عصبی هورمونی و کنترول فیدبک

ج- نوسان‌های اندوکراین

نوسان‌های دوره یی دریک مقطع زمانی همراه با افرازات هورمون‌ها به ملاحظه می‌رسد که هرگـاه مدت زمان یک دور آن بیست وچهارساعت را در برگیرد به نام نوسان Circadian یـاد مـی‌شـود و هرگاه این مدت زمان بیشتر و کمتر از بیست و چهارساعت باشد بالترتیب بـه نوسـان Infradian و نوسان Ultradian نامیده می‌شود نظر به موجودیت این نوسان است که بیشترین و کمترین غلظت

کورتیکوتروپین درصبح و شب موجود می‌باشد. هورمـون رشـد و پـرولکتین در سـاعات اول مرحلـه خواب عمیق افزایش پیدا می‌کند و کورتیزول به حد اعظمی غلظت بین ساعت چهار و هشت صبح می‌رسد. نوسان اندوکراینی درنتیجه فعالیت دوره یـی سـاعت بیولـوژیکی عـضویت کـه درسیـستم Limbic است به وجود می آید که توسط روشنی و تاریکی و فعالیت سیکل خواب ادامه یافته و این حالت توسط هایپوتلاموس به وجود می آید.[6]

هورمون‌های غده نخامیه (PITUITARY HORMONES)

فص قدامی تقریباً هفتاد فیصد غده نخامیه را تشکیل می‌دهد، از انواع مختلف حجرات ساخته شـده است و یک عده هورمون‌ها از آن افراز می‌شود.[۲]

کنترول افراز

افراز هورمون‌های فص قدامی غده نخامیه توسط فکتور های ذیل کنترول می‌گردد.

- میکانیزم عصبی: فکتور ها ی تنظیم کننده که از هایپوتالاموس افراز می‌گردد.
- میکانیزم هورمونی: کنترول توسط عمل فیدبک صورت می‌گیرد.[6]

۱-هورمون‌های فص قدامی غده نخامیه

هورمون‌های که از فص قدامی غده نخامیه افراز می‌شوند قرار ذیل اند.

- هورمون رشد(Growth Hormone)
- هورمون‌های تنبیه کننده مانند پرولکتین، گونادوتروپین، (FSH)Follicular stimulating Hormone، (LH) Luteinizing Hormone، TSH، و ACTH.

I- هورمون رشد

این هورمون به نام سوماتوتروپین (Somatotropin) نیز یاد می شود، برای بار اول به مقدار کـافی از حیوانات تجرید گردید و حالابه شکل کریستل از حیوانات و انسان ها بدست می آید.[۶،۲]

ساختمان کیمیاوی: هورمون رشد تمام انواع پستانداران عبارت از یک پولی پیپتاید است که وزن مالیکولی ۲۱۵۰۰ دارد. این پولی پیپتاید 191 امینو اسید دارد طوریکه دو رابطه سلفایدی بـین سـستئین بقیـه هـای مجـاور 53 و165، 182 و189 اسـت بـا وجـود اینکـه شـباهت هـای زیـادی در سلسله امینواسیدهای هورمون رشد انسان ها، گاو موجود است صرف هورمون رشد انسان در انـسان هـا فعـال

است. این هورمون چون از لحاظ سلسله امینو اسید ها به پرولکتین و لکتوجن پلاسنتا شباهت دارد لذا بعضی اعمال آن ها را نشان می‌دهد.[6]

رول میتابولیک: هورمون نشوو نما بالای انساج مختلف تأثیرات متفاوت دارد تأثیراین هورمون به آهسته گی تبارزمی‌کند طوریکه ازیک الی دوساعت تا چندین روز قبل ازبروزتأثیرات بیولوژیک موجود می‌باشد. که این عملکرد بطی و تأثیرات تنبیه کننده آن بالای ترکیب RNA دلالت به رول این هورمون درترکیب پروتین می کند. هورمون توسط اتصال به آخذه مشخص غشاء بالای حجره مورد هدف تأثیر می‌کند. اما میکانیزم واضح و ناقل ثانوی آن تاالحال معلوم نیست.[6]

II-هورمون‌های محرک غده نخامیه

از فص قدامی غده نخامیه برعلاوه هورمون رشد برخی هورمون‌های محرک که معمولاً به نام Pituitary tropins یاد می‌شود افراز می‌شود.[6]

الف- پرولکتین (PRL) یا هورمون لیوتروپیک (LTH): پرولکتین یک مونومیری پروتین ساده است که وزن مالیکولی آن 23000 بوده ودارای 199 امینو اسید می‌باشد، در ساختمان آن سه رابطه دای سلفاید موجود است. lactotroph از حجرات α فص قدامی نخامیه افراز شده و از لحاظ سلسه امینو اسید ها با هورمون رشد شباهت دارد.

رول میتابولیک: وظیفه مهم هورمون PRL تنبیه رشد ثدیه وافراز شیراست طوریکه این هورمون به آخذه های مشخص گلایکوپروتینی غشای حجروی وصل شده و ترکیب RNA را تنبیه می‌کند که بالاخره سبب بزرگ شدن ثدیه ها در هنگام حمل می‌شود. این پدیده به نام عمل تنبیهی بالای ثدیه یا Mammotropic یاد می‌شود.

ترکیب پروتین‌های شیر مانند لکتوالبومین و کاسئین بعد از تولد طفل صورت می‌گیرد که این پدیده را عمل Lactogenic گویند.[6]

هورمون‌های اوستروجن، غده درقیه و گلوکوکورتیکوئید ها سبب افزایش تعداد آخذه های پرولکتین درغشای حجرات ثدیه می‌شود.

هورمون پروجسترون تأثیرات برعکس (یعنی کاهش آخذه های پرولکتین) بالای غشای حجرات ثدیه دارد.[6]

ب- هورمون محرک غده درقیه یا هورمون تایروتروپیک: این هورمون که توسط حجرات بزوفیل فص قدامی غده نخامیه تولید می‌گردد از لحاظ ساختمان گلایکوپروتین است که وزن مالیکولی آن 30000 می‌باشد و از دو واحد فرعی α و β ساخته شده است.

واحد فرعی α هورمون‌هـای TSH، LH، HCG(Human chorionic gonadotropin) و FSH تقریباً باهم مشابه اند، مشخصات بیولوژیکی TSH مربوط واحد فرعی β می‌باشـد. واحد فرعی الفا ۹۲ و بیتا دارای ۱۱۲ امینو اسید می‌باشـند و در هـر دو واحـد تعـداد متعدد روابط دای سلفاید موجود است. فیصدی کاربوهایدریت موجـود ۲۱ فیـصد بـوده کـه واحد فرعی الفا و بیتا باالترتیب به تعداد دو و یک زنجیر اولیگوسـکراید دارنـد کـه اولیگوسـکراید توسط رابطه N-glycosidic به بقیه اسپاراجین پروتین وصل می‌شوند. زنجیرها به صـورت جداگانه توسط جین‌های ساختمانی منفرد ترکیب می‌گردد و به همین ترتیب بعـداً نیـز بـه صورت جداگانه تحت عمل Post-translation و glycosylation قرار می‌گیرند.

رول میتابولیک: در غشای حجرات غده درقیه آخذه ها ی گلایکوپروتینی است که با ناحیه اتصال آخذه د ر واحد فرعی بیتا هورمون TSH وصل می‌شود، این مغلق تولید شده انـزایم Adenylate cyclase را که وظیفه تولید Cyclic-AMP را دارد فعال مـی‌کـند. Cyclic AMP برای انجام تأثیرات TSH منحیث ناقل ثانوی عمل مـی‌کـند. تـأثیرات TSH قـرار ذیل است.

- هورمون TSH ترکیب هورمون غده درقیه را در تمـام مراحـل چـون گـرفتن آیـودین، مرحله ترکیب یا organification و مزدوج شدن یا Coupling تنبیه می‌کند.
- خروج هورمون ذخیره شده را از غده درقیه بلند می‌برد.
- محتوی DNA، RNA، ترکیب پروتین وجسامت حجره را افزایش می‌دهد.
- عملیــه Glycolysis، مرحلــه (T.C.A)Tri Carboxylic Acid Cycle، (HMP)Hexose Monophosphate Shunt و ترکیب فاسفولیپید را تنبیه مـی‌کـند. ناگفته نباید گذاشت که تنبیه HMP و ترکیب فاسـفولیپید مربـوط بـه Cyclic AMP نمی‌باشد.
- انزایم Lipase انساج شحمی را جهت افزایش آزاد شدن اسید شحمی، فعـال مـی‌کـند (Lipolysis).

ج- هورمون محرک قشر غـده فـوق‌الکلیـه (ACTH) ویـا کورتیکـوتروپین: ایـن هورمون عبارت از یک زنجیر پولی پیپتاید است که 39 امینو اسید دارد و وزن مـالیکولی آن 4500 می‌باشد دو نوع α- corticotropin و β- corticotropin تجریـد گردیـده اسـت. فعالیت بیولوژیک ACTH مربوط به ۲۳ امینو اسید اول از نهایت امین آزاد زنجیر می‌باشد.

درتمام انواع حیوانات که تحت تجربه قرار گرفته اند ترتیب این امینواسیدها درزنجیر پیپتایدی یکسان می‌باشد. متباقی ۱۶ امینواسید که از نظر بیولوژیکی غیرفعال اند و در هر نوع حیوان مختلف می‌باشد. ACTH منحیث یک جز از پیشقدم پیپتاید که وزن مالیکولی آن ۳۱۵۰۰ است و حاوی ۲۶۰ امینواسید است ترکیب می‌شود. ACTH سلسله امینواسیدها را که در LPH، MSH، و Endorphin معمول است دارا می‌باشد. مالیکول پیشقدم به صورت یک گلایکوپروتین ترکیب می‌گردد که به نام Pro-Opiomelano cortin (POMC) peptide یاد می‌شود که توسط انزایم‌های پروتولایتک مختلف هایدرولیز شده و پیپتاید های مختلف از آن به دست می‌آید. پس در نتیجه می‌توان گفت که POMC به ACTH و β- lipotropin (β- LPH) تجزیه می‌گردد که β-lipotropin به نوبه خود به γ- LPH و Endorphin تجزیه می‌شود.

رول میتابولیک: هورمون کارتیکوترپین به صورت اساسی بالای قشر غده فوق‌الکلیه ونسج خارج غده فوق‌الکلیه عمل می‌کند. ACTH علاوه بر اینکه ترکیب کارتیکوستیروئیدها را از قشر غده فوق‌الکلیه افزایش می‌دهد سبب تنبیه افراز این هورمون از غده مذکور می‌شود و در نتیجه عکس‌العمل ACTH تغییرات در ساختمان غده، ترکیب کیمیاوی و فعالیت انزایمتیک به مشاهده می‌رسد. ترکیب پروتین مجموعی افزایش پیدا می‌کند پس ACTH تأثیرات محرک‌کننده بالای تولید ستیروئید و نسج غده ادرینال دارد. مطالعات نشان می‌دهد که در حجرات Fasciculata آخذه‌های مشخص برای ACTH موجود است که سبب افزایش CyclicAMP در داخل حجره می‌شود این پروسه وابسته به کلسیم بوده و منجر به تولید DNA یا RNA،Transcription می‌شود که این پدیده‌ها به تکثر حجرات Fasciculata و نمو قشر غده فوق‌الکلیه می‌انجامد.

د-گونادوتروپین غده نخامیه: این هورمون محرک که بالای وظیفه و تکامل خصیه‌ها و تخمدان تأثیر دارد به دو نوع ذیل است:

- (FSH)Follicular stimulating Hormone
- (LH) Luteinizing Hormone

هردو هورمون ذکر شده از لحاظ ساختمان گلایکوپروتین بوده که ۱۶ فیصد کاربوهایدریت آن را سیالیک اسید، هکزوز و هکزوزامین تشکیل می‌دهد. وزن مالیکولی FSH وLH بالترتیب ۲۵۰۰۰ و ۴۰۰۰۰ می‌باشد. قراری که ذکر گردید FSH و LH از دو واحد الفا و بیتا که توسط

زنجیر الفا TSH، FSH، و LH در یک رابطه غیر اشتراکی وصل است تشکیل گردیده است. زنجیر الفا در یک نوع حیوان یکسان بوده و زنجیر بیتا FSH و LH انسان‌ها بالترتیب ۱۱۸ و ۱۱۲ امینواسید دارد که در هر زنجیر چندین رابطه دای سلفاید موجود است. مالیکول بزرگ پروتینی که پیشقدم زنجیر الفا و بیتا می‌باشد در حجرات بیتا گونادوتروف به صورت جداگانه ترکیب می‌شود.

رول میتابولیکFSH: این هورمون تأثیرات خود را از طریق اتصال به آخذه مشخص و غلظت CyclicAMP وارد می‌کند.

در خانم‌ها

رشد فولیکل را افزایش می‌دهد، فولیکل گراف را برای عمل LH آماده می‌کند و اوستروجن را که توسط LH تنبیه می‌شود، افزایش می‌دهد.

در مردها

سبب تنبیه تیوبول‌های منوی و نموی خصیه‌ها می‌شود و رول عمده در تکامل سپرماتوزوا دارد.

۲- هورمون‌های فص وسطی غده نخامیه

هورمون محرک حجرات میلانوسیت: هورمون‌های که توسط فص بین‌البینی یا وسطی غده نخامیه افراز می‌گردد به نام هورمون‌های محرک حجرات میلانوسیت یا MSH یاد می‌شود. مالیکول پیشقدم عبارت ازPOMC است که توسط انزایم Protease تجزیه می‌گردد و ACTH و β-lipotropin را می‌سازد و ACTH به نوبه خود به بیتا MSH که حاوی ۱۳ امینواسید است تجزیه می‌شود. نوع الفا MSH نیز به مقدار زیاد موجود است. سلسله امینواسیدهای ۱۱ الی ۱۷ بیتا MSH درنوع الفا و ACTH نیز یکسان می‌باشد. MSH سبب تاریک شدن جلد و دخیل شدن رنگدانه‌ها جلد به نسبت رسوب میلانین در میلانوساید می‌شود.

۳- هورمون‌های فص خلفی غده نخامیه

هورمون‌های فص خلفی غده نخامیه ازمحتویات خلفی غده نخامیه تجرید و مشخص شده است که این هورمون‌ها ذیلا توضیح می‌گردد.

- هورمون تقبض‌دهنده اوعیه (Pitressin) یا Arginine vasopressin (ADH)
- هورمون اوکسیتوسین (Oxytocin)

هر دو هورمون که ذکر گردید از لحاظ ساختمان پپتایدهای کوچک اند که از ۹ امینواسید ساخته شده است. اوکسیتوسین نظربه بقیه امینواسید ۳ و ۸ از ADH تفکیک می‌شود. فعالیت بیولوژیکی آنها به گلایسین امایـد نهایت کاربوکسیل آزاد، گروپ امایـد جانبی امینواسید اسپاراجین و گلوتامین، گروپ هایدروکسی فینایل امینواسید تایروزین و رابطه دای سلفاید زنجیر که درمیان امینواسید سستئین اول و ششم موجود است وابسته می‌باشد.

هورمون‌های فص خلفی غده نخامیه در نیورون‌های افرازی ترکیب می‌شوند و در غده نخامیه همراه با دو پروتین به نام نیوروفیزین I و II که بالترتیب وزن مالیکولی ۱۹۰۰۰ و ۲۱۰۰۰ دارند ذخیره می‌شود. افراز این هورمون‌ها وابسته به همدیگر نمی‌باشند.

الف- رول میتابولیک هورمون انتی دیورتیک (ADH): تأثیرات Antidiuretic از جمله عمده‌ترین وظیفه این هورمون است. این هورمون سبب جذب دو باره آب از تیوبول‌های بعیده و قنات‌های جمع‌کننده کلیه‌ها می‌شود.

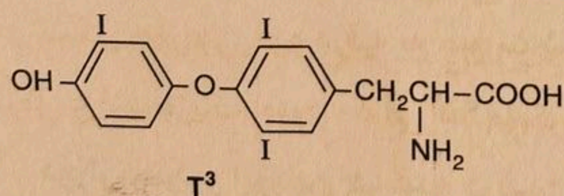
ب- رول میتابولیک اوکسیتوسین: تقلص عضلات ملساء از جمله وظایف اساسی اوکسیتوسین است و به صورت اساسی دو نوع تأثیر این هورمون به ملاحظه می‌رسد یکی آن بالای غدوات ثدیه که به نام تأثیر Galactobolic یاد می‌شود و دیگر آن بالای رحم که به نام Uterin effect یاد می‌شود.

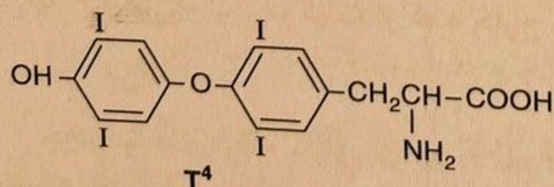
هورمون‌های غده درقیه
(THYROID HORMONES)

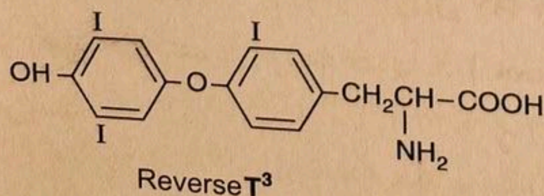
غده درقیه (تایراید) متشکل از دو حصه بوده که به د طرف قصبه‌الریه در طرف قدامی‌گردن واقع است و این دو حصه توسط یک حصه وسطی باهم وصل شده اند. در اشخاص کاهل وزن آن ۲۵ تا ۳۰ گرام می‌باشد.

هورمون‌های که توسط غده درقیه تولید می‌گردد قرار ذیل اند:

- T4 (تایروکسین)
- T3 (ترای ایودوتایرونین)
- Reverse T3







شکل ٤-٤، ساختمان هورمون‌های درقیه

ساختمان کیمیاوی هورمون‌های غده درقیه: این هورمون‌ها T3، T4 و T3 Reverse امینواسید تایروزین آیودین دارا هستند. آیودین تایروکسین 80% آیودین خون وریدی غده درقیه را که به صورت وصل شده می‌باشد احتوا می‌کند.

مقدار کم Tri-iodothyronine (Reverse)، Monoiodotyrosine (MIT) و مرکبات دیگرنیز در غده موجود می‌باشد. نام و ساختمان کیمیای هورمون‌های غده درقیه درصفحه بعدی نشان داده شده است.

ترکیب هورمون‌های غده درقیه

در غده درقیه دوماده یا سبستریت ابتدایی جهت ترکیب هورمون ضروری است که عبارت اند از:

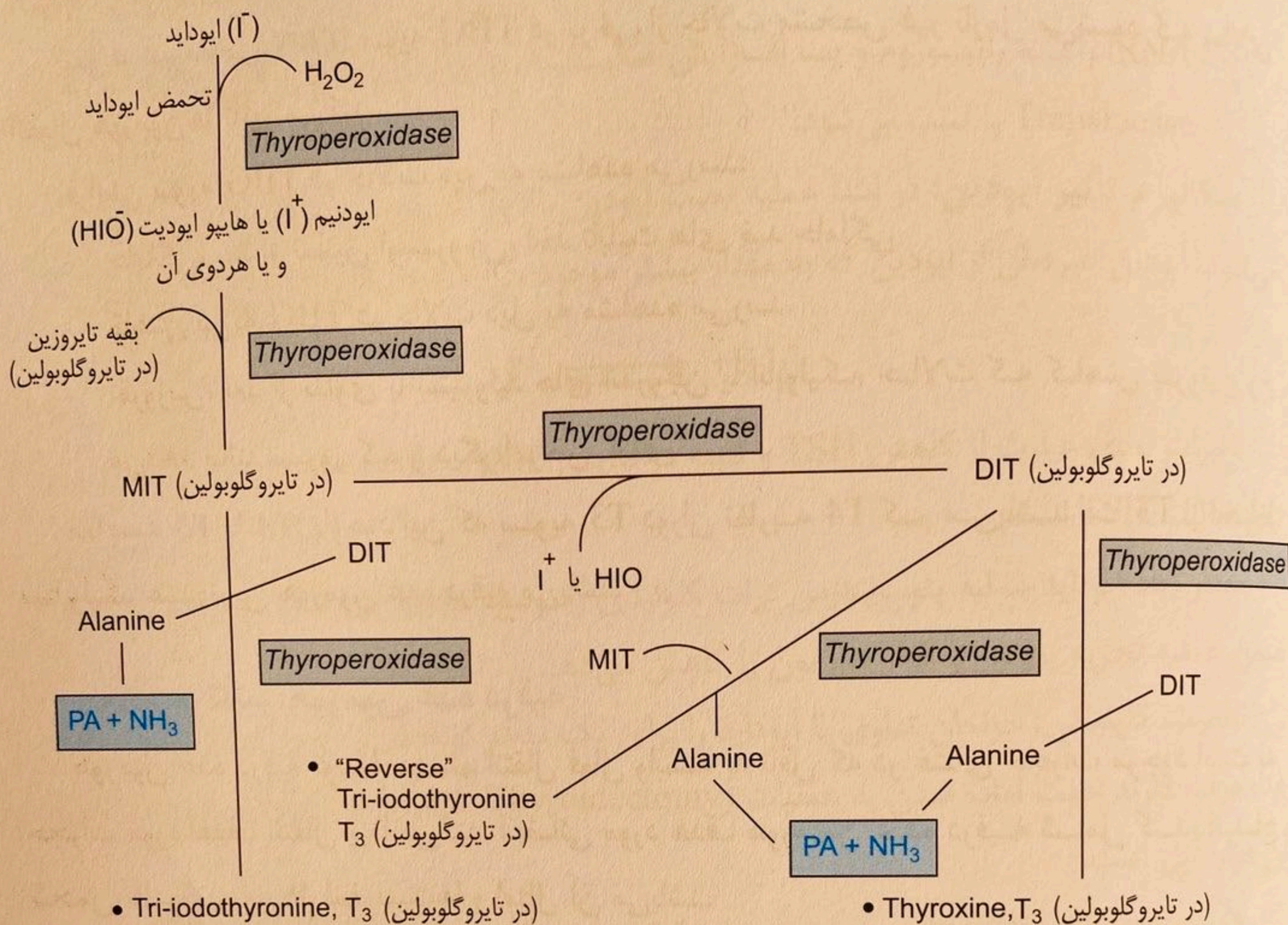
- تایروگلوبولین
- آیودین

آیودین تقریباً بالای ۲۰ فیصد بقیه تایروزین مالیکول تایروگلوبولین وصل می‌گردد. صرف ۸ الی ۱۰ فیصد مجموع تایروزین که با آیودین در غده درقیه وصل است در تشکل T4 سهم دارد، فیصدی بیشتر آن به صورت MIT و DIT یافت شده، و مقدار جزئی آن به صورت ReverseT3 و دیگر مرکبات وجود دارد. هورمون TSH ترکیب تایروگلوبولین و تمام مراحل اکسیدیشن و مزدوج شدن را جهت تشکل هورمون غده درقیه تنبیه می‌کند.

تشکل هورمون غده درقیه به صورت شیماتیک در شکل (۴-۵) نشان داده شده است. در حالت نارمل و فزیولوژیک حدود ۸۰ الی ۹۵ مایکروگرام تایروکسین روزانه افراز می‌گردد.

دوران متکرر آیودین در غده درقیه: مرکبات MIT و DIT از اثر هایدرولیز تایروگلوبولین بدست می‌آید که هرگاه این مرکبات از غده خارج شوند مقدار زیاد آیوداید جهت ترکیب هورمون غیرقابل دسترس می‌باشد.

حجرات غده درقیه دارای انزایم به نام De-iodinase (Dehalogenase) می‌باشد که درموجودیت NADPH آیودین را از یودوتایروزین جدا می‌کند که آیودین برای ترکیب هورمون دوباره به مصرف می‌رسد که به همین ترتیب تقریباً 1/3 حصه مقدار مجموعی آیوداید در غده درقیه دوباره به مصرف می‌رسد.



شکل ٤–٥، ترکیب هورمون‌های غده درقیه را نشان می‌دهد.

انتقال: هورمون T3 و T4 درداخل پلازما اکثراً با کمک دونوع پروتین انتقال می‌شوند، که به نام پروتین‌ها ی وصل شونده تایروکسین یاد می گردند، و مانند یک ناقل مشخص هورمون‌های T3 و T4 می‌باشند. این دو پروتین عبارتند از:

- (TBG) Thyroxine binding globulin
- (TBPA) Thyroxine binding prealbumine

هرگاه مقدار T3 وT4 در پلازما بیشتر از مقدار نارمل باشد و ظرفیت اتصال دو ناقل ذکر شده مشبوع باشد پس هورمون به البومین سیروم وصل می‌شود و تقریباً 0.05 فیصد تایروکسین دوران به صورت غیر وصل شده با پروتین یا آزاد می‌باشد. هورمون T3 وT4 از لحاظ میتابولیک شکل فعال هورمون در پلازما می‌باشد.

دراشخاص نارمل یک بر سوم حصه ظرفیت اتصال اعظمی توسط هورمون‌ها اشغال می گردد درحالی که در مریضان مبتلا به فرط غده درقیه این رقم به یک بر دوم حصه یا بیشتر از آن افزایش پیدا می کند.

سویه غیرنارمل TBG: سویه TBG در برخی از حالات مشخص غیر نارمل می‌شود که بالای اتصال هورمون‌ها تأثیر می‌کند.

افزایش سویه TBG در حالات ذیل به مشاهده می‌رسد:

- حاملگی، بعد از تطبیق اوستروجن، اخذ تابلیت های ضد حاملگی
- کاهش سویه TBG در حالات ذیل به مشاهده می‌رسد.
- نفروزس، بعد از تداوی با ستیروئید های اندروجن یا انابولیک، حالات که کاهش پروتین رخ می‌دهد مانند سیروز کبد و دیگر امراض کبدی

مقایسه T3 با T4: باوجود این که سویه T3 دوران نظربه T4 کم می‌باشد اما T3 از لحاظ میتابولیک عمده‌ترین هورمون غده درقیه می‌باشد.

میکانیزم تأثیر هورمون غده درقیه

هورمون غده درقیه توسط سیستم انتقال فعال وابسته به ناقل که در غشای حجرات موجود است به حجرات مورد هدف انتقال پیدا می‌کند. اعضائی مورد هدف هورمون غده درقیه شامل کبد، انساج شحمی، قلب، نیورون‌ها، لمفوسیت‌ها و امثال آن می‌باشد.

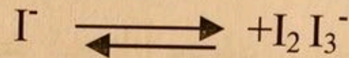
۱- **تأثیر بالای هسته:** هورمون‌های T3 و T4 بعد از دخول به هسته به آخذه مشخص هستوی که تمایل فوق العاده زیاد دارد وصل می‌شوند در حقیقت این آخذه‌ها پروتین‌های کروماتین بدون از هستون می‌باشند و اتصال هورمون با آخذه فعالیت انزایم DNA dependent RNA plymerase را زیاد نموده و عملیه ترانسکریپشن جین افزایش یافته که در نتیجه این عملیه ترکیب RNA را تنبیه نموده و RNA به نوبه خود باعث تنبیه ترکیب پروتین و انزایم‌های مشخص می‌گردد.

۲- **پمپ Na-K ATPase:** اکثراً تأثیرات میتابولیک هورمون غده درقیه توسط افزایش مصرف اکسیجن صورت می‌گیرد. پیشنهاد شده است اینکه، حجره قسمت بیشتر انرژی را برای پیشبرد فعالیت Na-K ATPase به مصرف میرساند و هورمون غده درقیه تعداد واحدات پمپ را افزایش داده و بدین ترتیب وظیفه این پمپ را تقریباً در تمام حجرات تنبیه می‌کند.

۳- **ترانسلیشن پروتین:** هورمون غده درقیه بر علاوه تأثیرات آن بالای هسته وظیفه تنبیه عملیه ترانسلیشن پروتین را به عهده دارد که این عمل افزایش اتصال مغلق امینواسید -

tRNA را بـه رایبـوزوم و یـا افـزایش فعالیـت انـزایم‌هـای Peptidyltransferase یـا Translocase را سبب می‌شود.

میکانیزم تأثیر آیودین: در ابتدا عملیه نصب آیودین بالای تایروزین توسط آیودین غیر فعال نهی می‌شود. آیودین غیرفعال از آیودین که به مقدار بیشتر موجود می‌باشد تشکیل می‌شود.



$$I^- \rightleftarrows +I_2\, I_3^-$$

تأثیرات بعدی عبارت از کاهش TSH و تنبیه درافزایش Cyclic AMP درحجرات غده درقیـه بـه نهی فعالیت TSH است.

مقدار زیاد آیوداید عملیه پنوسایتوزس ذرات کلوئیدی را توسط حجرات Acinar نهی مـی‌کنـد و در ضمن عملیه تجزیه پروتین و افراز هورمون را کاهش می‌دهد.

اهمیت کلینیکی: جراحان تداوی با آیوداید را برای یک مدت کوتاه در نزد مریضان که فرط فعالیت غده درقیه دارند جهت آماده شدن به عملیات (Subtotal Thyroidectomy) انجام می‌دهند که فواید آن قرار ذیل است.

- آیوداید تراکم کلوئید را سبب شده و بدین ترتیب استحکامیت غده را افزایش می‌دهد.
- اوعیه غده را کاهش می‌دهد.
- احتمال به وجود آمدن حالت فرط فعالیت غده را بعد از عملیات کم می‌کند.

غدوات پاراتایراید و هورمون‌های آن

مقدمه: غدوات پاراتایراید عبارت از چهار غده کوچک می‌باشند که در جوار غده تایرایـد واقـع انـد. وزن هر چهار آنها ۰,۰۵ تا ۰,۰۳ گرام است. غدوات پاراتایراید به صورت همـه جانبـه درتنظیم غلظـت کلسیم و فاسفیت خون رول دارد که این عمل توسط افراز Parathormone (PTH) از حجرات اساسی (chief cell) غدوات صورت می‌گیرد. تأثیرات PTH قرار ذیل است.

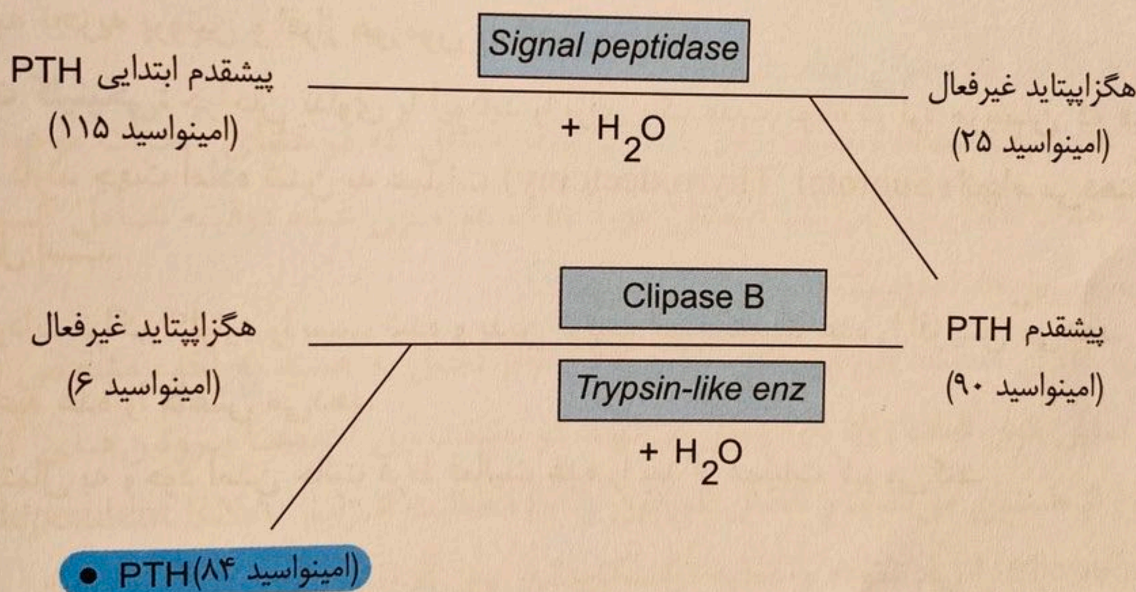
- افزایش غلظت کلسیم خون
- کاهش غلظت فاسفیت خون

PTH علاوه بر اینکه بالای کلسیم ایونایز شده خون به واسطه عمـل آن بـالای عظام تـأثیر دارد اطراح کلسیم و فاسفیت را از کلیه‌ها نیز کنترول می‌کند.

Parathormone (PTH)

ساختمان کیمیاوی هورمون پارات: هورمون پارات عبارت از یک زنجیر پولی پیپتایدی است که دارای ۸۴ امینو اسید می‌باشد و در نهایت گروپ امین آزاد آن امینو اسید الانین و در نهایت گروپ کاربوکسیل آزاد آن گلوتامین می‌باشد. وزن مالیکولی هورمون پارات که از گاو تجرید گردیده است ۹۵۰۰ می‌باشد. هورمون پارات حیوانات مختلف نظر به تغییر جزئی درساختمان مالیکولی آن‌ها از همدیگر فرق دارند.

اساسات فعالیت: از مطالعات که بالای پارات هورمون ترکیب شده درلابراتوار انجام یافته است چنین نتیجه گرفته می‌شود که برای فعالیت فزیولوژیک هورمون خاصتاً در انساج کلیه و اسکلیتی امینواسید اول الی بیست و نهم ویا اول الی سی و چهارم از نهایت گروپ امین آزاد ضروری می‌باشد.



شکل ٤-٦، ترکیب هورمون پارات

میتونین یک امینو اسید مهم بوده و برای محرک شدن کلسیم ضروری است. امینواسیدها از نهایت گروپ امین آزاد الی امینو اسید سی و چهارم قدرت اتصال به آخذه را دارا اند.[6]

میکانیزم تأثیر: پارات هورمون بالای عظام، کلیه وامعأ تأثیر نموده و سویه کلسیم سیروم را افزایش می‌دهد.

تأثیر بالای کلیه ها: هورمون پارات بالای کلیه ها از طریق افزایش Cyclic AMP تأثیر می‌کند طوریکه با آخذه های مشخص درغشای حجرات تیوبول های قریبه و بعیده قسمت قشرکلیه وصل شده و انزایم Adenylatecyclase را جهت Cyclic AMP تنبیه می‌کند و Cyclic AMP درقسمت اپیکال حجرات انتقال یافته و انزایم Proteinkinase را فعال می‌کند، بالاخره انزایم Proteinkinase

بالای پروتین‌های مشخص غشاء در قسمت اپیکال حجره فاسفیت را نصب نموده و در غشای حجره بالای انتقال منرال‌های مختلف تأثیر می‌کند.

هورمون پارات انتقال فاسفیت را از طریق غشاء، وجذب دوباره فاسفیت فلترشده در حجرات تیوبول‌های قریبه و بعیده را کاهش می‌دهد، و اطراح فاسفیت غیرعضوی را در ادرار افزایش می‌دهد (Phosphaturic effect) کاهش فاسفیت غیرعضوی در سیروم سبب آزاد شدن فاسفیت از عظام می‌شود. چون همراه با فاسفیت کلسیم نیز از عظام آزاد می‌شود، لذا Hypercalcimeia به وجود می‌آید.

هورمون پارات انزایم **α-1-hydroxylase** را که در میتوکاندریا حجرات تیوبول‌های قریبه موجود است تنبیه می‌کند، که این انزایم **25-hydroxy-cholecalciferol** را به 1-25 di-hydroxy-cholecalciferol تبدیل می‌کند. **1-25di-hydroxy-cholecalciferol** به نوبه خود جذب کلسیم را از امعأ و کلیه‌ها افزایش داده و سبب تزاید غلظت کلسیم در خون می‌شود.

هورمون پارات انتقال پتاشیم و بای‌کاربونیت را از غشای حجره نهی نموده که منجر به کاهش جذب دوباره آنها از تیوبول‌های کلیوی می‌گردد.

هورمون پارات انتقال وجذب دو باره کلسیم فلترشده را در تیوبول‌های بعیده افزایش داده که در نتیجه آن در ابتدا کاهش اطراح کلسیم به وجود می‌آید که بعداً این هورمون حالت Hypercalciemia را تنبیه کرده و مقدار کلسیم فلتر شده افزایش یافته که سبب افزایش در اطراح می‌گردد.

تأثیربالای عظام: هورمون پارات در آخذه‌های مشخص که در Osteoclase، Osteoblast و Osteocyte موجود است وصل شده و غلظت cyclic AMP را در حجره افزایش می‌دهد که cyclicAMP به نوبه خود بالای Proteinkinase تأثیر می‌کند.

هورمون پارات تأثیرات ذیل در عظام به وجود می‌آید.

فعالیت Osteoclast: هورمون پارات تفریق‌پذیری و پخته شدن حجرات پیشقدم Osteoclast را به حجرات پخته Osteoclast تنبیه می‌کند.

تخریب عظام به واسطه Osteoclast: هورمون پارات از طریق Cyclic AMP حجرات Osteoclast را تنبیه می‌کند تا تخریب عظام که منجر به آزاد شدن کلسیم و فاسفیت از عظام می‌گردد رخ بدهد.

تخریب عظام بـه واسـطه Osteocyte PTH: حجـرات Osteocyte را تنبیـه نمـوده کـه ایـن حجرات تخریب عظام را سبب شده درنتیجه کلـسیم وفاسـفیت از عظـام آزاد مـی‌شـود. درایـن حالـت خالیگاه‌های عظمی بزرگ می‌شود.

تأثیربالای انزایم الکلین فاسفتیز: فعالیت انزایم الکلین فاسفتیز نظر به غلظت هورمون پارات فرق می‌کند طوریکه در غلظت کم هورمون پارات عملیه نصب سلفر را در غضروف تنبیه نموده وتعـداد Osteoblast وفعالیت Alkaline- phosphatase را بـالای Osteoblast افـزایش مـی‌دهـد، امـا بـه غلظت بلند فزیولوژیک فعالیت Alkaline- phosphatase و ترکیب کولاجن را در Osteoblast نهـی نمـوده و ظـرفیت تـراکم کلسیم را در عظام کـاهش مـی‌دهـد. هورمـون پـارات افـزایش غلظت cyclic AMP داخل حجروی را در Osteoclalst و Osteocyte تنبیه نموده و سبب افراز انزایم‌هـای Hydrolase و Collagenase از لایزوزوم می‌شود که این انزایم‌ها کولاجن ومیوکوپولی سکرایدهـا را در مترکس عظام تخریب می‌کند.

تأثیر بالای مخاط امعأ: هورمون پارات به صورت مـستقیم بـالای حجـرات مخـاطی امعـأ تـأثیر نمی‌کند وبه همین ترتیب حجرات امعأ برای هورمون پارات آخذه ندارد، اما هورمون پارات جذب کلسیم و فاسفیت را در امعأ توسط تولید 1- 25 Di-OH-cholecalciferol افزایش می‌دهد.

کلسی تونین

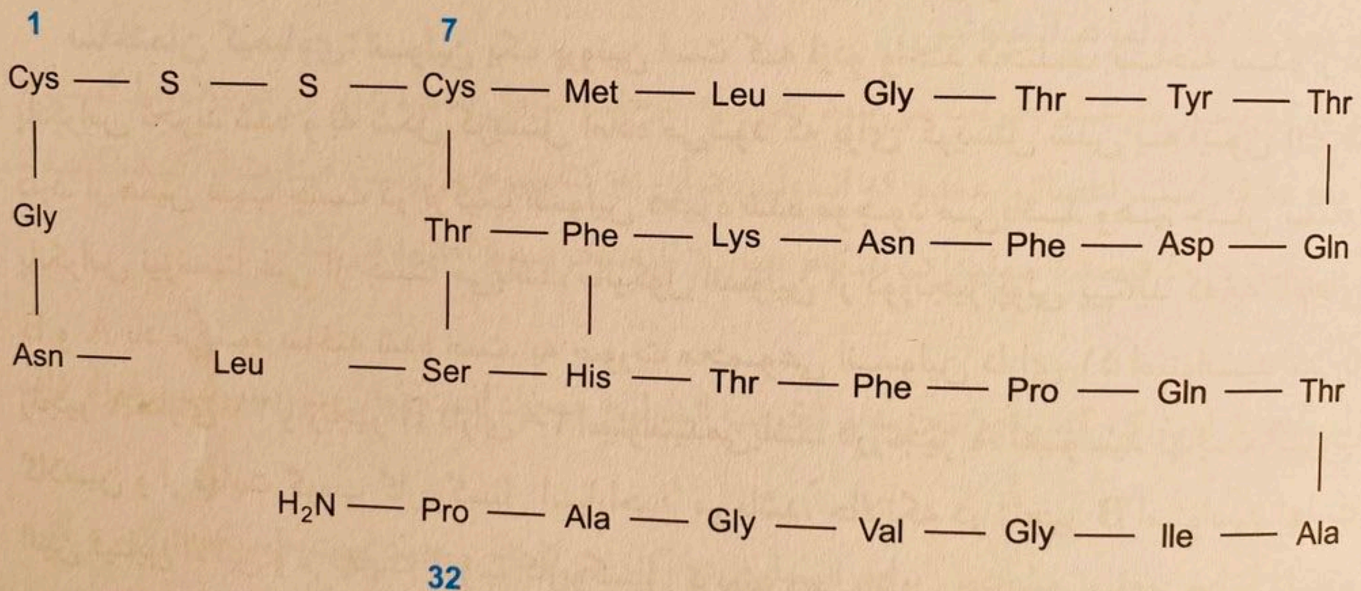
کلسی تونین یک هورمون تنظیم کننده کلسیم است که از حجرات بـه نـام C-Cell کـه حجـرات اطراف فولیکل است منشأ می‌گیرد. حجـرات C یـک سیـستم انـدوکراینی را تـشکیل مـی‌دهـد کـه از Neural crest مشتق گردیده و در تایراید، پاراتایراید و تایمس موجود می‌باشد.

ساختمان کیمیاوی: کلسی تونین از یک زنجیر پولی پیپتاید که خاصـیت لیپوفولیـک دارد سـاخته شده و وزن مالیکولی آن ۳۶۰۰ می‌باشد. چهارنوع فعال آن یعنی α،β،γ،δ تجرید گردیده است و سلسله امینواسیدهای آن جدیداً شناسایی شده است دارای ۳۲ امینواسید است که امینواسید نهایت گروپ امین آن سستئین و از نهایت گروپ کاربوکسیل آن پرولین امایـد مـی‌باشـد. رابطـه دای سـلفاید بـین بقیـه سستئین که در موقعیت‌های یک و هفت اند موجود می‌باشد. تعداد گروپ‌های قابل ایونـایز آن محـدود است طوریکه از شش گروپ کاربوکسیل پنج آن با اماید رابطه دارد همچنان فاقد امینواسیدهای لایزین و ایزولیوسین می‌باشد و مقدار امینواسید اسپارتیک اسید و تیرونین در آن بیشتر است.

میکانیزم تأثیر

۱. رول Cyclic AMP: کلسی تونین به آخذه مشخص در غشای حجرات Osteoclast عظام و اپیتل تیوبول‌های کلیوی وصل شده وانزایم Adenylate cyclase را فعال می‌کند این انزایم سویه Cyclic AMP را که تأثیرات هورمون را در حجره به وجود می‌آورد افزایش می‌دهد این یک میتود اساسی در تأثیر کلسی تونین است.

۲. تبادله حجروی: کلسی تونین می‌تواند به صورت مستقیم بالای تناسب حجرات عظام تأثیرکند. این هورمون در داخل عضویت (Invivo) و خارج عضویت (Invitro) یک تبادله حجروی را به وجود می‌آورد که منجر به کاهش تعداد Osteoclast می‌شود.



شکل ٤-۷، سلسله امینواسیدهای مالیکول کلسی تونین را نشان می‌دهد.

۳. تغییر PH: کلسی تونین درحجرات سبب تنظیم PH می‌شود طوریکه محیط قلوی را به وجود آورده که در این محیط تخریب عظمی کاهش می‌یابد.

غده پانکریاس (Pancreas)

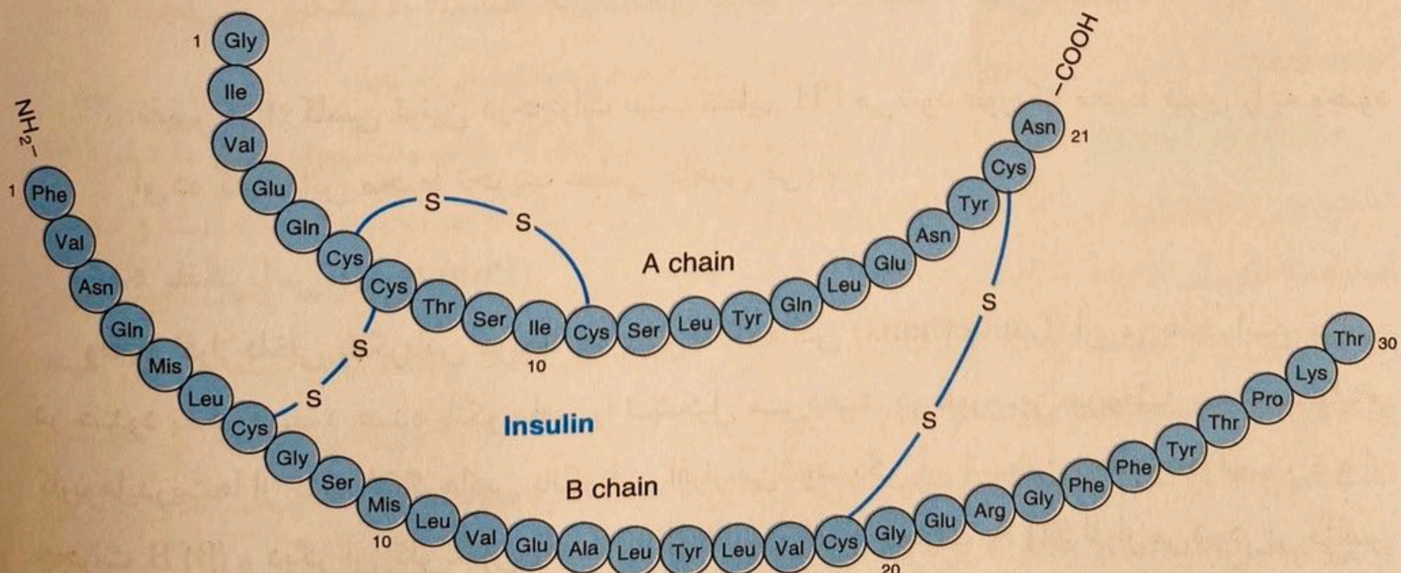
وظیفه افراز داخلی پانکریاس مربوط به جزائر لانگرهانس (Langerhans) آن می‌باشد. این جزائر در حدود یک فیصد عده پانکریاس را تشکیل می‌دهد. دو هورمون مربوطه به میتابولیزم کاربوهایدریت‌ها از جزائر لانگرهانس پانکریاس افراز می‌شود. یکی آن انسولین (Insulin) است که از حجرات B (β) و دیگر آن گلوکاگون (Glucagon) است که از حجرات A (α) افراز می‌شود. در جزائر

لانگرهانس یک نوع حجرات دیگر موجود است که به نام حجرات D (δ) یاد می‌شود. حجرات D یک نوع هورمون دیگر افراز می‌کند که به نام (Somatostatin) یاد می‌شود.

انسولین

انسولین یک هورمون است که ساختمان پروتینی دارد و از حجرات بیتا جزائر لانگرهانس افراز می‌شود. این هورمون رول مهم درمیتابولیزم دارد طوریکه میتابولیزم کاربوهایدریت را افزایش داده سبب تشکل و ذخیره گلایکوجن، ترکیب اسیدهای شحمی، ذخیره ترای گلیسرید، دخول امینواسید به حجره و ترکیب پروتین می‌شود. پس انسولین یک هورمون انابولیک بوده که بالای انساج مختلف تأثیر می‌کند. انسولین به صورت عمده بالای عضلات، کبد، انساج شحمی و قلب تأثیر دارد.

ساختمان کیمیاوی: انسولین یک پروتین است که ازدو واحد مختلف ساخته شده از حجرات پانکراس تجرید شده و به شکل کریستل آماده می‌شود که برای کریستل شدن به ایون Zn ضرورت دارد. از همین سبب جست در ترکیب انسولین ذخیره شده موجود می‌باشد وهم چنان نسج نارمل پانکراس نیزنسبتاً غنی از جست می‌باشد. مالیکول انسولین از دوزنجیر پولی پیپتاید که به نام‌های زنجیر B و A یاد می‌شود ساخته شده است. به صورت مجموعی انسولین دارای ۵۱ امینواسید می‌باشدکه زنجیر A دارای ۲۱ و زنجیر B دارای ۳۰ امینواسیدمی‌باشد. درزنجیر A امینواسید نهایت گروپ امین گلاسین و از نهایت گروپ کاربوکسیل اسپاراجین می‌باشد، حالانکه در زنجیر B امینواسید نهایت گروپ امین فینایل الانین و از نهایت گروپ کاربوکسیل تریونین می‌باشد.



شکل ٤– ۸، ساختمان انسولین به صورت شیماتیک

رابطه دای سلفاید: هر دوزنجیر دو رابطه دای سلفاید به هم ارتباط دارند. امینواسید سستئین هفتم و بیستم زنجیر بالترتیب به سستئین هفتم و نزدهم زنجیر B وصل اند. همچنان در زنجیر A رابطه دای سلفاید بین زنجیری در بین سستئین ششم و یازدهم موجود است.

اهمیت روابط دای سلفاید: هرگاه رابطه دای سلفایدی توسط قلوی وماده ارجاع کننده از بین برود انسولین غیرفعال می‌شود به همین ترتیب تخریب پروتین انسولین توسط انزایم‌های تجزیه کننده پروتین سبب غیرفعال شدن انسولین می‌شود.

یادداشت: نکات فوق دلیل می‌باشد بر اینکه چرا انسولین ازطریق فمی داده نمی‌شود.

تخریب یا کتابولیزم انسولین

انسولین به بسیار سرعت تخریب می‌شود طوریکه درحالت نارمل نصف عمر آن در پلازما کمتر از سه الی پنج دقیقه است. اعضائی عمده که انسولین درآن به کتابولیزم می‌رسد عبارت از کبد، کلیه و پلاسنتا می‌باشد و ۵۰ فیصد انسولین در هنگام عبور از کبد تخریب و تجزیه می‌شود.

میکانیزم

دو سیستم انزایمتیک که برای تجزیه و تخریب انسولین موجود است ذیلاً مورد بررسی قرار داده می‌شود:

پروتییز: انزایم پروتییز مشخص برای انسولین در اکثریت انساج موجود است طوریکه درکبد و کلیه مقدارآن بیشتر می‌باشد. این انزایم وابسته به SH– بوده و درPH فزیولوژیک فعال است.

گلوتاتیون-انسولین ترانس هایدروجینیز: میکانیزم مربوط به این انزایم بسیار مهم است این انزایم که به نام Insulinase نیزیاد می‌شود به مقدار زیاد در کبد و کلیه موجود بوده و درعضلات اسکلیتی و پلاسنتا نیز موجود می‌باشد. این انزایم رابطه -S-S– که زنجیر A و B راوصل می‌کند به صورت ارجاعی تجزیه می‌کند یعنی رابطه -S-S– را ارجاع می‌کند و در نتیجه رابطه دای سلفایدی از بین می‌رود. گلوتاتیون ارجاع شده (2G-SH) منحیث کوانزایم برای Transhyrogenase عمل نموده که هایدروجن آن برای عملیه ارجاع مورد استفاده قرار می‌گیرد و مالیکول به شکل اکسیدایز شده یعنی G-S-S-G تبدیل می‌شود.

بعد از این که انسولین به صورت ارجاعی تخریب گردید زنجیرهای A و B آن به نوبه خود توسط عملیه تخریب پروتین‌هایدرولیز می‌شود.

میکانیزم تأثیر انسولین

۱- رول Cyclic AMP: انسولین عملیه نصب فاسفیت را درانزایم Phosphodiesterase سرعت می‌بخشد در نتیجه انزایم فعال شده و Cyclic AMP هایدرولیز نموده و منجر به کاهش سویه Cyclic AMP در داخل حجره می‌شود. کاهش CyclicAMP به نوبه خود فعالیت Proteinkinase را کم نموده که سبب کاهش سرعت عملیه نصب فاسفیت در انزایم‌های مشخص می‌شود.

۲- رول Cyclic GMP: انسولین زمانی که با آخذه‌ها وصل می‌شود می‌تواند که انزایم Guanylatecyclase را فعال کند که این انزایم Cyclic AMP را ساخته و غلظت Cyclic GMP افزایش یافته که در نتیجه CyclicGMP منحیث ناقل ثانوی عمل می‌کند و انزایم Proteinkinase را فعال می‌کند.Proteinkinase فعال می تواند که سبب نصب فاسفیت در برخی انزایم‌ها شود و فعالیت آنها را تنظیم کند.

یادداشت: فعالیت CyclicAMP وCyclic GMP با هم ارتباط معکوس دارندکه به نام نظر یه yin-yang یاد می‌شود.

۳- رول پروتین فاسفتیز: انسولین بالای Protein-phosphatase تأثیر می کند که این انزایم فاسفیت را از انزایم‌های مشخص که در میتابولیزم کاربوهایدریت رول دارد جدا می کند و بدین ترتیب این انزایم‌ها را فعال می‌کند. انزایم Glycogen synthatase وPDH یا Pyruvate dehydrogenase complex از جمله مهم‌ترین مثال این گونه انزایم‌ها است اما برعکس انسولین انزایم Phosphorylase و Triacylglycerol lipase را نهی می کند.

٤- تأثیر انسولین از طریق فعالیت انزایم تایروزین کاینیز واحد آخذه فرعی بیتا: زمانیکه انسولین با آخذه‌ها وصل می‌شود فعالیت Tyrosinkinase بیشترمی‌شود این انزایم فاسفیت را در گروپ هایدروکسیل قسمت فینول بقیه تایروزین پروتین‌های مشخص وصل نموده و در فعالیت انزایم‌ها تغییر را به وجودمی‌آورد.

۵- رول انسولین در عملیه ترانسلیشن mRNA: انسولین بالای مقدار و یا فعالیت حد اقل ۵۰ پروتین در انساج مختلف تأثیر دارد طوریکه برخی ازاین تأثیرات تغییرات کوولانت را به وجود می‌آورد. رول انسولین درعملیه ترانسلیشن به اساس مطالعات که بالای پروتین 6s صورت گرفته است واضح می‌شود. این پروتین جز از واحد 40s رایبوزوم می‌باشد. این میکانیزم تأثیرات عمومی انسولین را بالای ترکیب پروتین در کبد، قلب، و عضلات اسکلیتی بیان می کند.

۶- رول انسولین بالای جین (تأثیرات بالای هسته): انسولین بالای سرعت ترانسکریپشن جین های مشخص تأثیر دارد به این اساس ترکیب mRNA مشخص را تنظیم می‌کند که بالاخره درسرعت ترکیب پروتین‌های مشخص که توسط آن کود می‌شود تغییر به وجود می‌آورد.

به طور مثال، انسولین سرعت عمل ترانسکریپشن جین راکه ترکیب انزایم phosphoenol-pyruvate carboxylase را به عهده دارد کاهش می‌دهد انزایم ذکرشده از جمله انزایم‌های عملیه ترکیب گلوکوز است. از طرف دیگر انسولین ترکیب انزایم‌های Phosphofructokinase و Pyruvate kinase را که برای عملیه تخریب گلوکوز ضروری است افزایش می‌دهد که این عمل توسط تزاید در سرعت عملیه ترانسکریپشن جین‌های انزایم‌های مذکور صورت می‌گیرد.

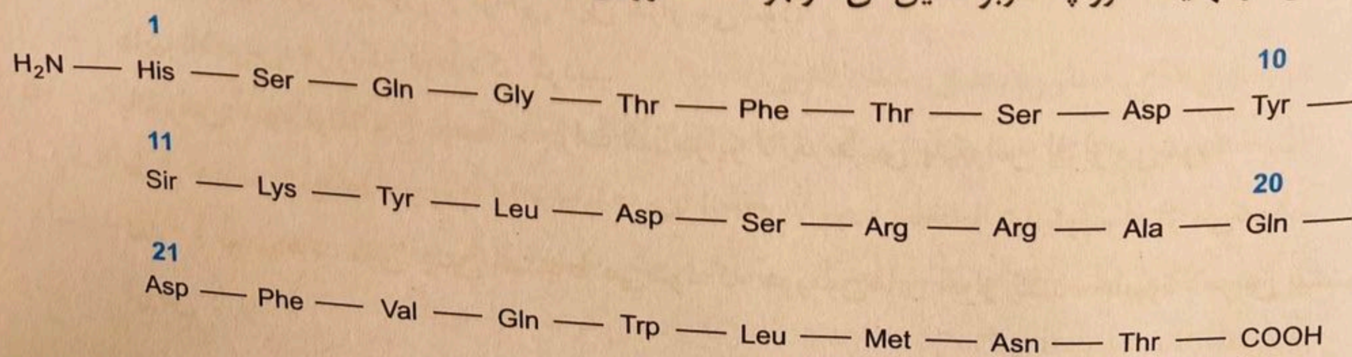
گلوکاگون

مقدمه: گلوکاگون هورمون است که توسط حجرات الفا جزایر لانگرهانس پانکراس تولید شده و یک هورمون مهم در پروسه‌های ذیل است:

- تجزیه سریع گلایکوجن کبد و تولید گلوکوز توسط عملیه تجزیه گلایکوجن
- تولید اسید شحمی از انساج شحمی

پس گلوکاگون یک هورمون است که در پروسه آزاد شدن مواد میتابولیک از منبع آن ضروری است.

ساختمان کیمیاوی: گلوکاگون برعلاوه این که از محصولات پانکراس تجرید شده و به صورت کریستل آماده می‌شود به صورت مصنوعی نیز ترکیب می‌شود. این هورمون عبارت از یک پولی پیپتاید بوده که از ۲۹ امینواسید ساخته شده است و صرف ۱۵ امینواسید مختلف درآن موجود است سلسله امینواسیدهای آن مشخص شده طوریکه امینواسید هیستیدین در نهایت گروپ امین و امینواسید تریونین در نهایت گروپ کاربوکسیل آن موجود است ووزن مالیکولی آن ۳۴۸۵ است.



... مالیکول گلوکاگون را نشان می‌دهد.

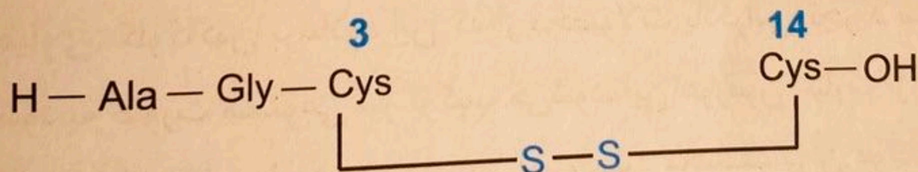
گلوکاگون برعکس انسولین برای عملیه کریستل نمودن به جست و دیگر ایون فلزات ضرورت نداشته و در ضمن Cystein، Proline و Isoleucine ندارد، اما دارای تایروزین، متیونین و ترپتوفان می‌باشد.

میکانیزم تأثیر: گلوکاگون به آخذه مشخص در غشای حجرات کبد و انساج شحمی وصل شده و سبب فعال شدن Adenylate cyclase شده تا Cyclic AMP را در حجرات تولید کند. Cyclic AMP یک ناقل ثانوی است و تأثیرات وظایف هورمون را در حجرات دو برابر می‌کند طوریکه Cyclic AMP انزایم Proteinkinase را فعال می‌کند که این انزایم به نوبه خود انزایم‌های مشخص دیگر گروپ فاسفیت را وصل می‌کند که بدین ترتیب فعالیت آنها را کاهش یا افزایش می‌دهد. همچنان cyclic AMP ترکیب انزایم‌های مشخص را مانند glucose-6-phosphatase راتوسط افزایش سرعت عملیه ترانسکریپشن جین‌های تنبیه می‌کند.

سوماتوستاتین

پیپتاید سوماتوستاتین که به نام فکتور نهی کننده افراز هورمون رشد نیز نامیده می‌شود باراول از هایپوتلاموس تجرید گردیده و منحیث تنظیم کننده افراز هورمون رشد و نمو شناخته شد.

ساختمان کیمیاوی: این هورمون عبارت از یک پیپتاید است که دارای ۱۴ امینواسید بوده ورابطه دای سلفاید دربین سستئین سوم وچهاردهم زنجیر موجود می‌باشد.



شکل ٤-۱۰، رابطه دای سلفیت در زنجیر پیپتایدی

منشأ هورمون: این هورمون از نواحی ذیل افراز می‌شود:

- هایپوتلاموس: قراریکه فوقاً ذکر گردید.
- پانکراس: سوماتوستاتین توسط حجرات الفا جزایر لانگرهانس پانکراس افراز می‌شود.
- طرق هضمی: توسط حجرات D مخاط ناحیه Antral معده ومخاط دیدینویم افراز می‌شود.
- نظر به توضیحات فوق چنین استنباط می‌شود که هورمون‌های افراز کننده هایپوتالاموس بیشتر ارزش دارند.

رول میتابولیک: سوماتوستاتین طرق هضمی به مقایسه تأثیرات telecrine سوماتوستاتین هایپوتالاموس بالای فص قدامی نخامیه تأثیرات موضعی Paracrine داشته و تأثیرات آن محدود به مخاط معده و پانکراس می‌باشد.

الف- سوماتوستاتین هایپوتالاموس

- منحیث تنظیم کننده افراز هورمون رشد و نمو عمل می‌کند.
- افراز هورمون رشد ونمو را نهی می‌کند.
- در دماغ منحیث ماده نیوروترانسمیتر می‌باشد.

ب-سوماتوستاتین پانکراس

- افراز انسولین و گلوکاگون رانهی نموده وبه صورت تنظیم کننده افراز هورمون‌های جزایرلانگرهانس به صورت موضعی عمل می‌کند پس منحیث تنظیم کننده عضو که از آن افراز می‌گردد (synaptic- Transmiters) عمل می‌کند.
- سوماتوستاتین در اثر موجودیت منبهات گلوکوز یا امینواسید در ورید باب افراز گردیده و در نتیجه تأثیرات خارج جزایر لانگرهانس به وجود می‌آید.
- سوماتوستاتین به صورت مستقیم بای کاربونیت و انزایم‌های موجود در عصاره پانکریاس را نهی می‌کند.

ج- سوماتوستاتین طرق هضمی

- افراز گسترین، GTP،(CCK) Cholecystokinin و موتیلین را نهی می‌کند.
- افراز معده، غدوات Bruner، انزایم‌های پانکریاس و بای‌کاربونیت، تخلیه معده و تقلص کیسه صفرا را نهی می‌کند.

چون سوماتوستاتین وظایف متعدد طرق هضمی (مانند نهی تخلیه معده و حرکات معده) را نهی می‌کند پس وظیفه عمده ان می‌تواند تنظیم دخول مواد مغذی به سویه طرق هضمی باشد.

هورمون‌های ستیروئیدی غده فوق‌الکلیه

الف- هورمون‌های ستیروئیدی قشرغده فوق‌الکلیه: تا حال از قشر غده فوق‌الکلیه حدود ۵۰ ستیروئید تجرید گردیده است، اما صرف هفت آن مهم بوده و فعالیت فزیولوژیک دارند و تمام آنها از کولسترول که از استیت فعال ساخته می‌شود و هسته ستیروئید را که به نام Cyclopentanoperhydrophenanthrene یاد می‌گردد دارا می‌باشد.

هفت هورمون مهم قرار ذیل است:

- 11-dehydro corticosterone(DOC) (قبلاً به نام Compound A یاد می‌گردید).
- Corticosterone (Compound B).
- Cortisone (Compound E).
- Cortisole (17-hydroxycorticosterone، Compound F).
- Aldosterone (Mineralo-corticoid)
- Anderostenedione
- Dehydroepiandresterone (DHE)

(دواخیر اندروجن هستند) کورتیزول مهمترین هورمون قشرغده فوق‌الکلیه است که در پلازما به صورت آزاد می‌باشد.

تصنیف بندی

I- تصنیف به اساس ساختمان: به صورت عمده هورمون‌های قشرغده فوق‌الکلیه از لحاظ ساختمان به دو گروپ تصنیف می‌شود:

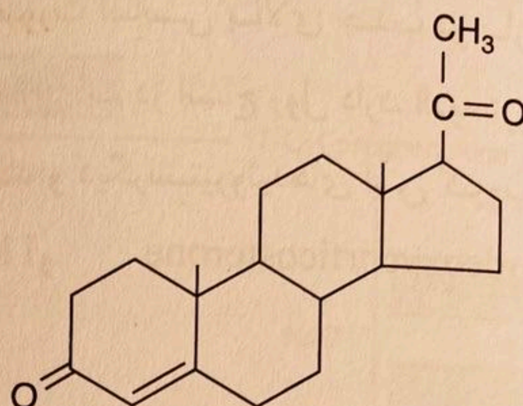
۱. ستیروئید های که ۲۱ کاربن دارند،آن ستیروئیدهای اند که در موقعیت ۱۷ حلقه D دو زنجیر جانبی کاربن دارند که در مجموع ۲۱ اتوم کاربن می‌شود.

۲. ستیروئید های که ۱۹ کاربن دارند، آن ستیروئیدهای اند که یک اتوم اکسیجن یا گروپ هایدروکسیل در موقعیت ۱۷ دارند و مجموعا ۱۹ کاربن می‌شود. اکثراً ستیروئید های این گروپ یک گروپ کیتونی در موقعیت ۱۷ دارند از همین سبب به نام 17-Oxosteroid یا 17-ketosteroid نامیده می‌شوند.

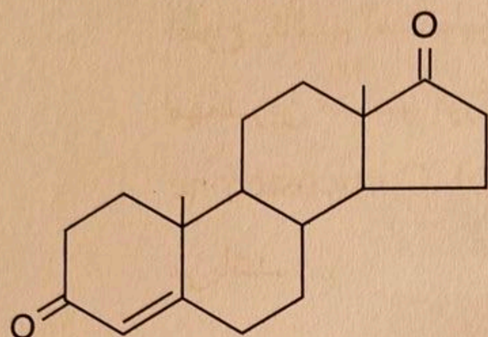
یادداشت: *ستیروئیدهای که ۲۱ کاربن دارند و درموقعیت ۱۷ برعلاوه زنجیرجانبی دارای گروپ هایدروکسیل می‌باشند اکثراً به نام 17-hydroxycorticoids یا 17- hydroxy corticosteroid یاد می‌شود.*

به صورت عموم خواص هریک از گروپ‌های ستیروئید قرار ذیل است.

- ستیروئیدهای که ۱۹ کاربن دارند خواص اندروجنیک دارند.
- ستیروئیدهایی که ۲۱ کاربن دارند خواص فعال گلوکوکورتیکوئید و منرالوکورتیکوئید دارند.



ستروییدهایی که دارای ۲۱ کاربن اند

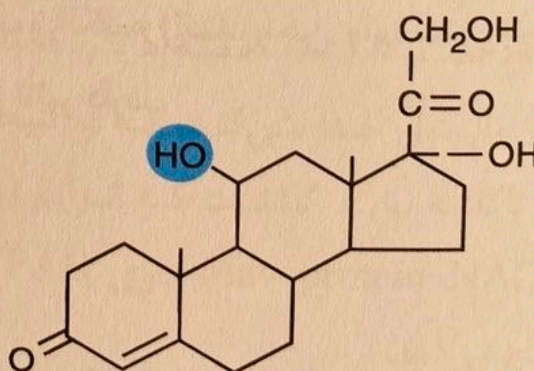


ستروییدهایی که دارای ۱۹ کاربن اند

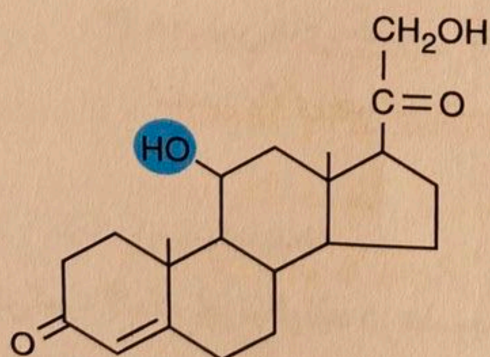
شکل ٤-۱۱، فورمول ستیروئیدها

II- تصنیف به اساس وظیفه: ستیروئیدها نظربه نامگذاری Seyle از لحاظ وظیفه به سه گروپ تصنیف می‌گردند:

۱) گلوکوکورتیکوئید ها: این گروپ به صورت اساسی بالای میتابولیزم کاربوهایدریت، پروتین و شحمیات تأثیر داشته و به صورت جزئی بالای میتابولیزم الکترولیت‌ها و آب نیز تاثیر دارد. کورتیزول،کورتیزون و کورتیکوستیرون از جمله مثال های این گروپ اند.



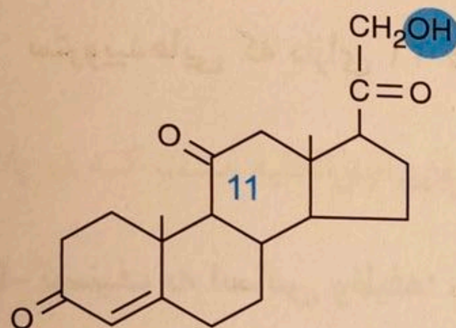
Cortisol
(Compound F)



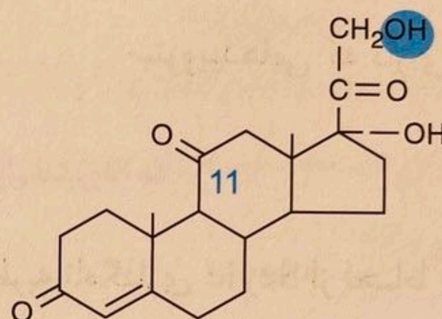
Corticosterone
(Compound B)

شکل ٤-۱۲، ساختمان کورتیکوستیروئیدها[۶]

۲) منرالوکورتیکوئید ها: این گروپ به صورت اساسی بالای جذب دو باره سودیم و اطراح پتاشیم (میتابولیزم منرال ها) و توازن آب در انساج رول دارد. الدوسترون از جمله مهمترین منرالو کورتیکوئید می‌باشد و دیگرستیروئیدهای این گروپ عبارت از Corticosterone، 11-deoxycortisol و11-deoxycorticosterone (DOC) می‌باشد.



11-dehydro corticosterone
(Compound A)



Cortisone
(Comppund F)

شکل ٤-۱۳، ترکیب منرالوکورتیکوئید را نشان می‌دهد.

۳) هورمون‌های جنسی قشرغده فوق‌الکلیه (اندروجن واوستروجن): به صورت اساسی بالای صفات جنسی ثانوی تأثیر دارد.

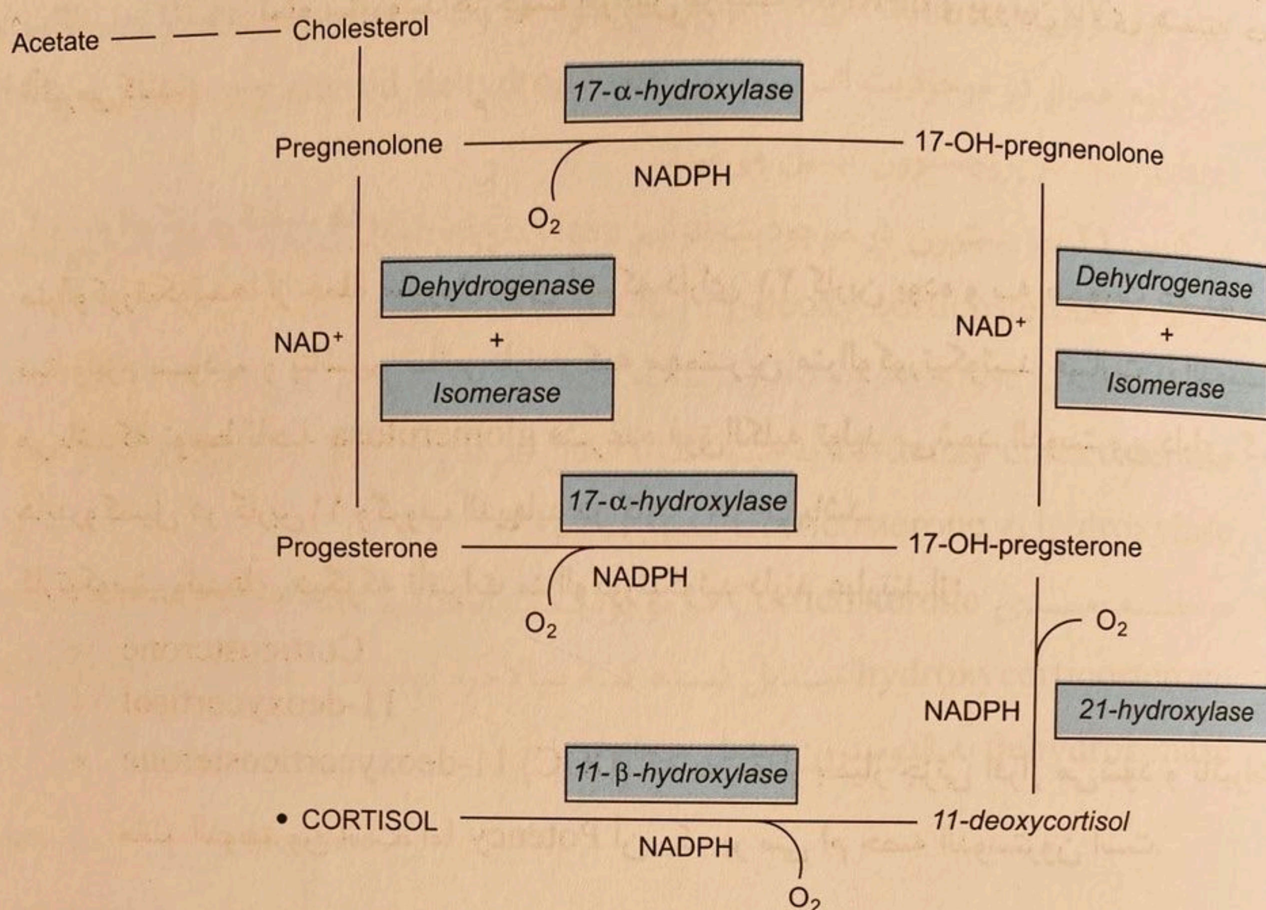
۱- گلوکوکورتیکوئیدها

ترکیب گلوکوکورتیکوئید درعضویت

۱- پروسه عمومی برای ترکیب کارتیکوستیروئیدها: کارتیکوستیروئیدها توسط پروسه عمومی از کولسترول در قشرغده فوق‌الکلیه ترکیب می‌شود.

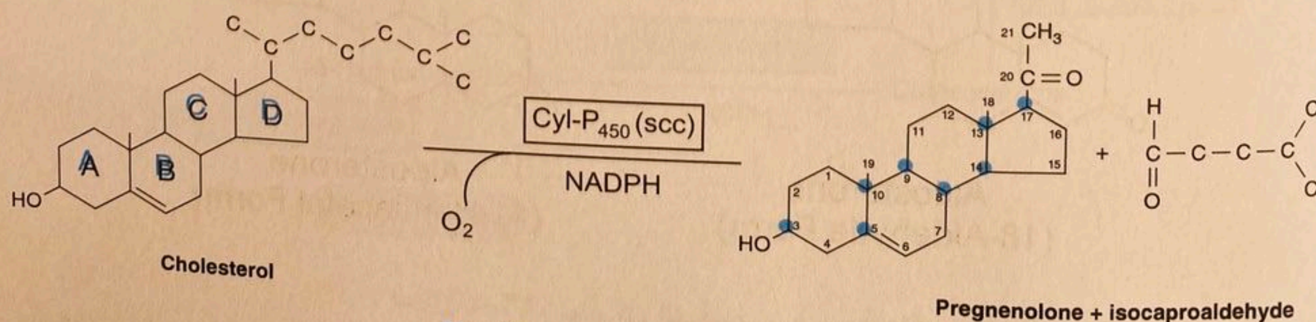
در هرسه ناحیه قشرغده فوق‌الکلیه پدیده‌های ذیل رخ می‌دهد:

کولسترول ابتدا به Pregnenolone تبدیل می‌شود (پروسه عمومی) طوریکه کولسترول از کولسترول ایستر ذرات شحمی ساتوپلازم درسایتوزول آزاد می‌شود وبه میتوکاندریا انتقال می‌کند.



شکل ٤- ١٤، ترکیب گلوکوکورتیکوییدها

در غشای داخلی میتوکاندریا انزایم به نام Cytochrome-P-450 side chain cleavage (P_{450}Sce) موجود است که ابتدا عملیه هایدروکسیلیشن را در موقعیت ۲۰ و ۲۲ انجام داده و بعداً زنجیرجانبی را از مالیکول جدا می‌کند که در نتیجه Pregnenolone و Isocaproic Aldehyde ساخته می‌شود. ناگفته نباید گذاشت که انزایم (P_{450}Scc) این عملیه را در موجودیت اکسیجن مالیکولی، NADPH، Flavoprotein حاوی FAD و پروتین Fe_2S_2 که به نام Adrenodoxine نیز یاد می‌شود انجام می‌دهد.



شکل ٤- ١٥، رول انزایم P_{450}Scc

میکانیزم تأثیر: تمام ستیروئید ها جهت افزایش ترکیب m-RNA و پروتین بالای هسته حجره تأثیرمی‌کنند.

۲- منرالوکورتیکوئید ها

منرالوکورتیکوئیدها از جمله ستیروئیدهای اند که دارای ۲۱ کاربن بوده و به صورت عمده بالای میتابولیزم سودیم و پتاشیم تأثیر دارند که مهمترین منرالوکورتیکوئید عبارت را الدوسترون می‌باشدکه توسط ناحیه glomerulosa قشرغده فوق‌الکلیه تولید می‌شود. الدوسترون دارای گروپ هایدروکسیل در کاربن۱۱ وگروپ الدیهاید در کاربن ۱۸ می‌باشد.

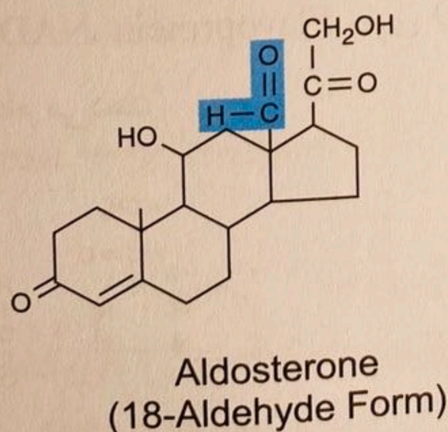
کارتیکوستیروئیدهای دیگرکه تأثیرات منرالوکورتیکوئید دارند عبارتند از:

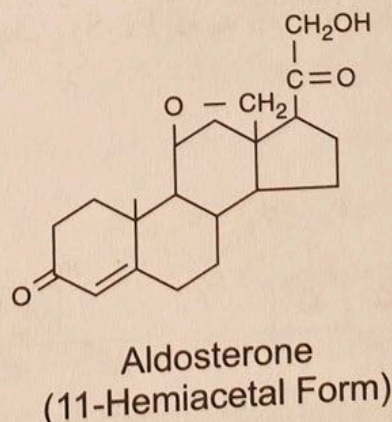
- Corticosterone
- 11-deoxycortisol
- 11-deoxycorticosterone (DOC) که به مقدار بسیار جزئی افراز می‌شود و تأثیرات آن مانند الدوسترون است، اما Potency آن یک بر سی ام حصه الدوسترون است.

بیوسنتیز

منرالوکورتیکوئیدها صرف در حجرات ناحیه Glomerulosa ترکیب می‌شود و دو طبقه دیگر قشر غده فوق‌الکلیه قادر به ترکیب آن نمی‌باشد و صرف حجرات ناحیه Glomerulosa دارای انزایم‌های 18-hydroxylase و 18-hydroxysteroid dehydrogenase بوده که دو طبقه دیگر فاقد این انزایم‌ها می‌باشد.

مراحل ترکیب به شکل (۴-۲۱) مراجعه شود.





شکل ٤-١٦، دو شکل الدیهادی و هیمی اسیتل

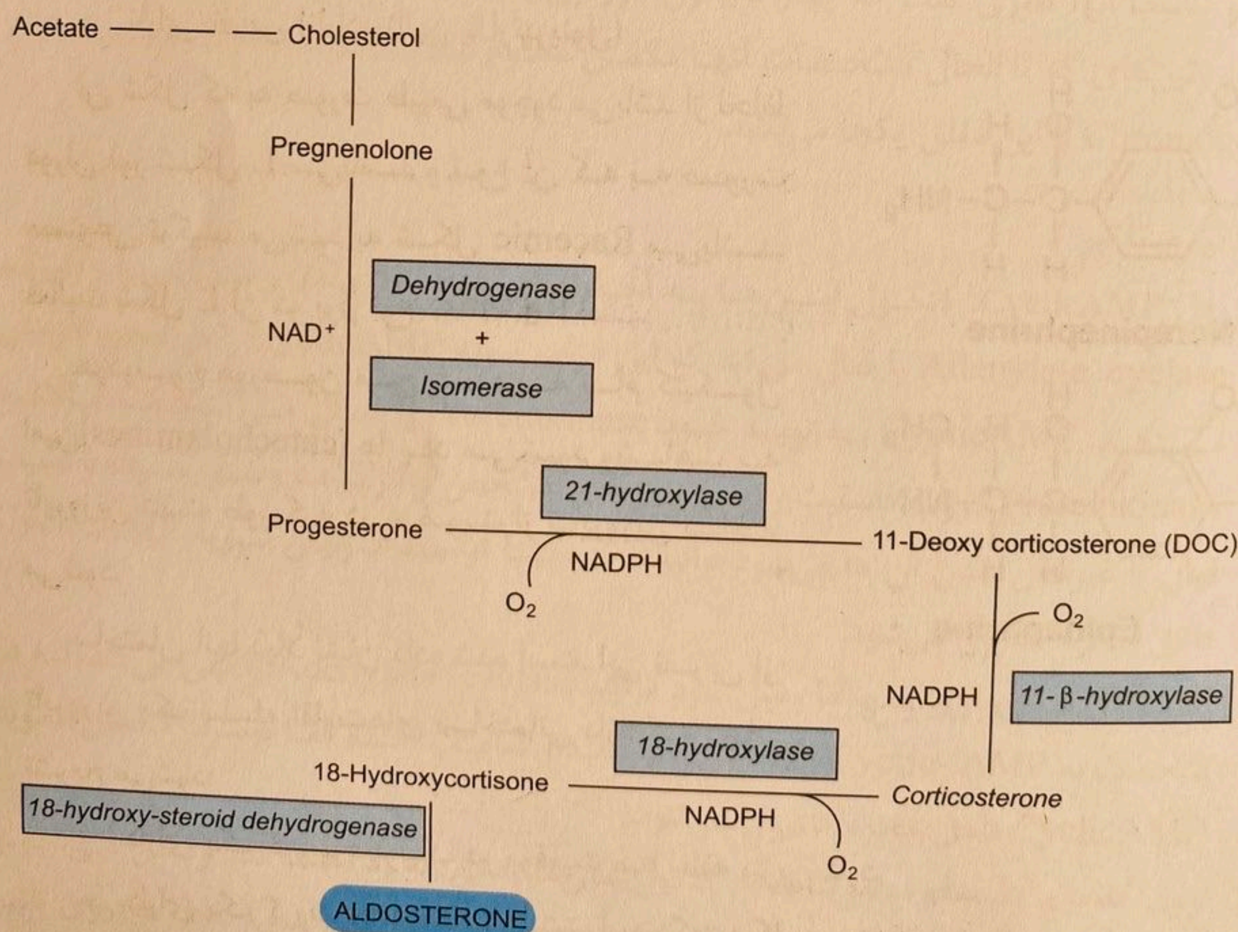
۱. ابتدا کولسترول به Pregnenolone تبدیل می‌شود که بعداً Pregnenolone در انـدوپلازمیک رتیکولوم هموار در موجودیت انـزایم‌هـای 3-βhydroxy steroid dehydrogenase و Δ^{4-5} isomerase به پروجسترون تبدیل می‌شود.

۲. در کاربن ۲۱ پروجسترون در موجودیت انزایم 21-hydroxylase گـروپ هایدروکـسیل نـصب گردیده و 11-deoxy corticosterone (DOC) ساخته می‌شود.

یادداشت: *انزایم 17-α-hydroxylase در ناحیه Glomerulosa موجود نمی‌باشد.*

۳. 11-deoxy corticosterone به میتوکاندریا انتقال نموده و در آنجا در موجودیت انزایم 11-β-hydroxylase به Corticosterone تبدیل می‌شود.

۴. مرحلـه بعـدی Corticosterone در موجودیـت انـزایم 18-hydroxylase بـه 18-hydroxycorticosterone تبـدیل شـده کـه بـالاخره توسـط 18-hydroxy steroid dehydrogenase به الدوسترون تبدیل می‌شود.



شکل ٤–١٧، ترکیب الدوسترون

هردو دو تعامل فوق درمیتوکاندریا صورت گرفته و انزایم Dehydrogenase گروپ الکولی یا CH_2OH کاربن ۱۸ را به گروپ الدیهاید اکسیدایز می‌کند.

۵- الدسترون در دوران خون به هردوشکل الدیهادی و هیمی اسیتل طوریکه ذیلاً نشان داده شده است موجود می‌باشد و عقیده بر این است که هیمی اسیتل در محلول موجودمی‌باشد.

میکانیزم تأثیر: منرالوکورتیکوئیدها ازطریق غشای حجروی به حجرات مورد هدف داخل می‌شوند طوریکه ابتدا به پروتین‌های مشخص که در سایتوزول و نوکلیوپلازم است و به نام آخذه منرالوکورتیکوئید یاد می‌شود وصل می‌شود

ب- هورمون‌های مخ غده فوق‌الکلیه

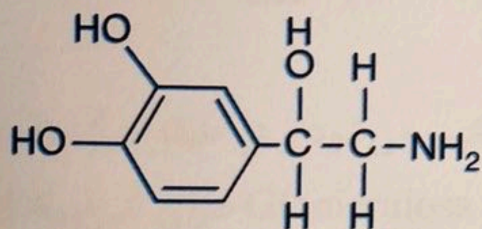
ساختمان کیمیاوی: از مخ غده دو مرکب فعال بیولوژیکی که تجرید گردیده است قرار ذیل اند:

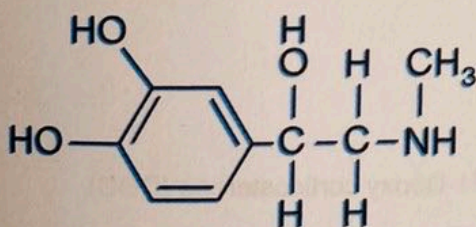
- اپی نفرین (ادرینالین یا ادرینین)
- نارایی نفرین (نارادرینالین یا ارتیرینول)

آن شکل که به صورت طبیعی موجود می‌باشد از لحاظ دوران نور شکل L می‌باشد و نوع آن که به صورت مصنوعی ترکیب می‌شود به شکل Racemic می‌باشد. فعالیت شکل L آن دو برار نوع Racemic است.

هردونوع هورمون مخ غده به نام کتیکول امین(catecholamines) ها یاد می‌شود وشباهت به تایروزین داشته طوریکه در عضویت از تایروزین ساخته می‌شود.

ساختمان آنها ذیلاً نشان داده شده است. اپی نفرین از تایروزین یک سلسله تفاوت‌های ساختمانی دارد که ذیلاً تشریح می‌شود:





شکل ٤-١٨، فورمول اپی نفرین و نار اپی نفرین

- دارای یک گروپ فینولیک در موقعیت میتا حلقه بنزین دارد.
- دارای یک گروپ هایدروکسیل بیشتر است که به کاربن بیتا زنجیر جانبی وصل می‌باشد.
- دارای گروپ کاربوکسیل نمی‌باشد.
- دارای یک بقیه میتایل است که با نایتروجن زنجیر جانبی وصل است.

اپی نفرین ابتدا در مخ غده ترکیب شده وبعداً ذخیره می‌شود و نار اپی نفرین برعلاوه اینکه ابتدا در سیستم عصبی سمپاتیک ترکیب شده ومنحیث نیوروترانسمیتر به صورت موضعی در حجرات Postsynaptic عمل می‌کند در مخ غده نیز ترکیب و ذخیره می‌شود.

بیوسنتیز: ترکیب هر دو هورمون در حجرات عصبی و Pheochromatocyte های غده فوق‌الکلیه یکسان است هردو از امینواسید تایروزین تولید می‌شود. (برای تشریحات مفصل در مورد ترکیب به رول میتابولیک تایروزین به بخش میتابولیزم پروتین رجوع شود).

ذخیره: اپی نفرین، ناراپی نفرین و دوپامین در Pheochromocyte های مخ غده فوق‌الکلیه به صورت گرانول‌های که از(۰,۱ -۰,۵) مایکرون قطر دارند ذخیره می‌شوند.

صرف ناراپی نفرین در نهایات عصب ادرینرجیک به حیث گرانول ها یا کیسه‌های که ۴۰۰-۵۰۰ انگسترون قطر دارند موجود می‌باشد همچنان قسما به صورت آزاد در سایتوپلازم موجود می‌باشد.

گرانول‌های هردو هورمون در نیورون‌های ادرینرجیک و مخ غده به صورت مغلق که با ATP یکجا می‌باشد و تناسب آنها طوری است که چهار مالیکول هورمون با یک مالیکول ATP یکجا می‌شود برعلاوه پروتین‌های که تا الحال مشخصات آنها مکمل معلوم نیست مانند Chromogenin A و Chromogenin B با این مغلق یکجا می‌باشد.

میکانیزم تأثیر

۱. **رول CyclicAMP:** کتکول امین‌ها به آخذه‌های بیتا (β1 وβ2) وصل شده و انزایم Adenylate cyclase را فعال می‌کند که این انزایم سویه CyclicAMP را در حجره افزایش می‌دهد. CyclicAMP به نوبه خود Proteinkinase را فعال می‌کند که بالاخره Proteinkinase گروپ فاسفیت را به پروتین‌های مشخص و انزایم‌ها وصل نموده و سبب فعال یا غیرفعال شدن آن ها می‌شود.فعالیت آخذه بیتا توسط افزایش سویه CyclicAMP داخل حجره کنترول می‌شود.

اگرکتکول امین ها به آخذه الفا وصل شود انزایم Adenylate cyclase را نهی می کند که در نتیجه سویه Cyclic- AMP راکاهش می‌دهد و فعالیت آخذه الفا توسط کاهش سویه CyclicAMP داخل حجره کنترول می‌شود.

۲. **رول کلسیم وفاسفو اینوزیتایدها:** کتکول امین‌ها زمانی که به آخذه الفا وصل می‌شوند بالای ترکیب Inositol,4,5triphosphate و Diacylglycerol و کلسیم داخل حجروی تأثیر نموده که اینها مانند ناقل ثانوی عمل نموده سبب تولید عکس‌العمل انساج به مقابل تأثیرات آخذه الفا می‌شود.

هورمون‌های جنسی

هورمون‌های جنسی که به نام هورمونها ی گوناد نیز یاد می‌شود توسط خصیه‌ها، تخمدانها، جسم اصفر و به مقدار جزئی توسط پلاسنتا و قشرغده فوق‌الکلیه تولید می‌شود. این هورمون‌ها مرکبات ستیروئیدی اندکه از کولسترول که پیشقدم آن ها است ترکیب می‌شوند. هورمون‌های جنسی با هورمون‌های قشر غاده فوق‌الکلیه از لحاظ ساختمان کیمیاوی و پروسه ترکیب و تبدیل شدن آنها به یکدیگر ارتباط دارند.

انواع: هورمون‌های جنسی به سه نوع ذیل می‌باشند:

- اندروجن‌ها یا هورمون‌های مردانه
- اوستروجن‌ها یا هورمون‌های زنانه
- جیستوجن‌ها یا هورمون‌های زمان حمل

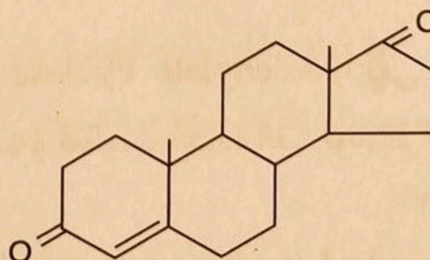
اندروجن‌ها

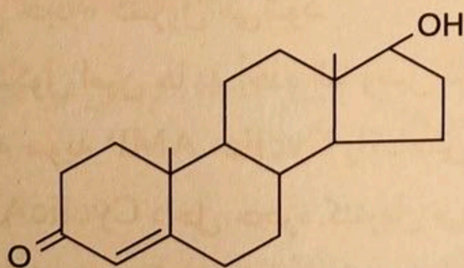
هورمون‌های اندروجن قادربه ایجاد تأثیرات مشخص مردانه مانند نگهداشت ساختمان ووظیفه نارمل پروستات وکسیه منوی می‌باشد. هم چنان بالای خواص ثانوی جنسی مردانه مانند رویدن مو و تغییر صدا رول دارد.

ساختمان کیمیاوی: اندروجن‌های که به صورت طبیعی درمردها موجود می‌باشد قرار ذیل اند:

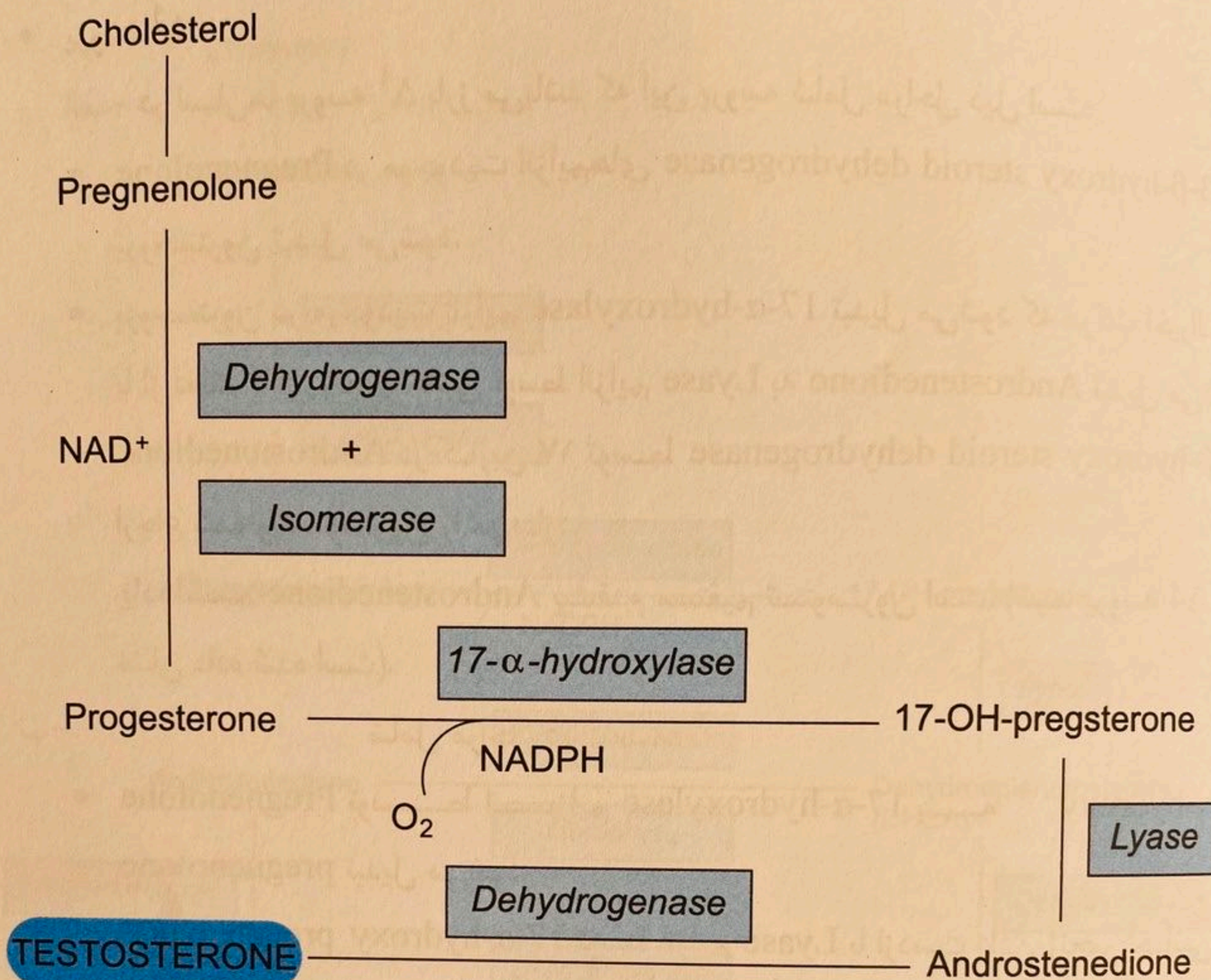
- Testesterone
- (3β-andrsterone) Epiandrosterone
- Androsterone
- (DHEA) Dehydroepiandrosterone

تمام آنها دارای ۱۹ کاربن بوده و در کاربن ۱۰ و ۱۳ دارای گروپ میتایل می‌باشد.





شکل ٤-١٩، ساختمان تستوسترون و پیشقدم آن که به نام Androstenedione یاد می‌شود.



شکل ٤–٢٠، مراحل پروسه Δ^4 سنتیز تستوسترون

بیوسنتیز: اندروجن‌ها در خصیه‌ها در حجرات Leydig، قشرغده فوق‌الکلیه، تخمدان، و پلاسنتا تولید می‌گردد که از استیت فعال و یا کولسترول ترکیب می‌شوند وPregnenolone مرکب بین‌البینی مهم می‌باشد.

مراحل

کولسترول در میتوکاندریا حجرات Leydig به Pregnenolone تبدیل می‌شود (یک پروسه مشابه به قشرغده فوق‌الکلیه است) که این یک مرحله کنترول کننده است.

درمرحله بعدی Pregnenolone به اندوپلازمیک رتیکولوم انتقال یافته که درآنجا تستوسترون ترکیب می‌شود.

تستوسترون توسط دو پروسه ذیل ترکیب شده می تواند:

- پروسه Δ^4

- پروسه Δ^5

الف- در انسان‌ها پروسه Δ^4 بارز می‌باشد که این پروسه شامل مراحل ذیل است:

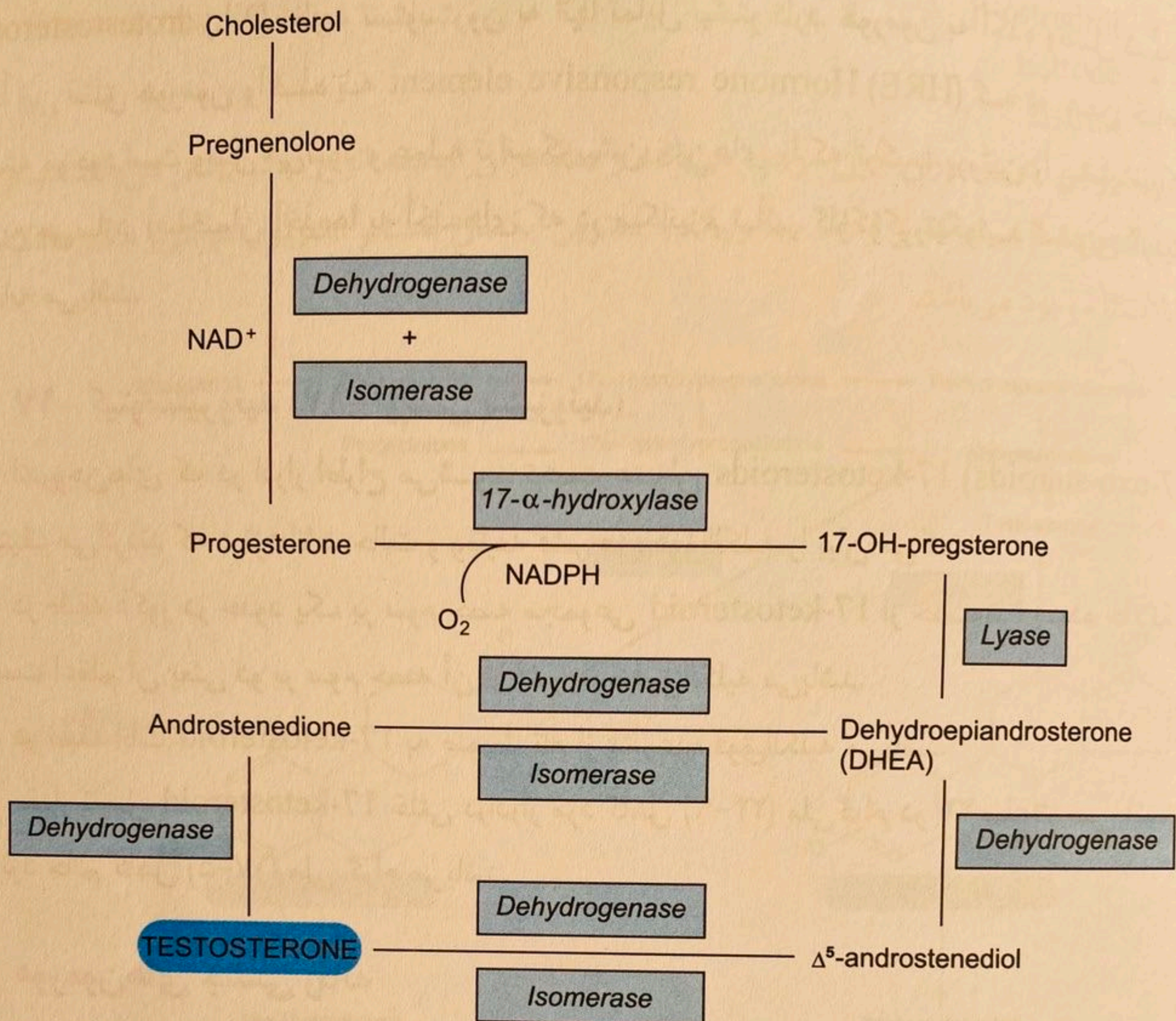
- Pregnenolone در موجودیت انزایم‌های 3-β-hydroxy steroid dehydrogenase به پروجسترون تبدیل می‌شود.
- پروجسترون در موجودیت انزایم 17-α-hydroxylase تبدیل می‌شود که مرکب اخیرالذکر با از دست دادن زنجیر جانبی توسط انزایم Lyase به Androstenedione تبدیل می‌شود.
- Androstenedione در کاربن ۱۷ توسط 17-β-hydroxy steroid dehydrogenase ارجاع شده و تستوسترون را می‌سازد.

یادداشت: Androstenedione پیشقدم مستقیم تستوسترون است. (شیما پروسه Δ4 قبلاً نشان داده شده است).

ب- شامل مراحل ذیل است.

- Pregnenolone توسط انزایم 17-α-hydroxylase به 17-α-hydroxy pregnenolone تبدیل می‌شود.
- 17-α-hydroxy pregnenolone توسط انزایم Lyase با ازدست دادن زنجیر جانبی به Dehydroepiandrosterone (DHEA) تبدیل می‌شود.
- DHEA توسط انزایم 17-β-hydroxy steroid dehydrogenase ارجاع شده و-Δ4 androstenediol را می‌سازد که این مرکب بعد از مراحل ارجاع و ایزومیرازیشن به تستوسترون تبدیل می‌شود.
- DHEA می‌تواند که در موجودیت انزایم‌های Dehydrogenase و Isomerase به Androstenedione تبدیل شود که Androstenedione ارجاع شده و تستوسترون را می‌سازد.

پروسه Δ^5 ذیلاً نشان داده شده است:



شکل ٤-۲۱، مراحل پروسه Δ^5 سنتیز تستوسترون[۶]

***یادداشت:** DHEASO4 که از قشر غده فوق‌الکلیه داخل دوران خون می‌شود درخصیه ها در موجودیت انزایم Sulfatase به DHEA آزاد تبدیل می‌شودکه بدین صورت منحیث یک منبع پیشقدم تستوسترون عمل می‌کند.*

شکل فعال: تستوسترون در خصیه ها، انساج خارج خصیه ها مانند پروستات، کیسه منوی و انساج مورد هدف به Dihydrotestosteone ارجاع می‌شود.

دلیل موجودیت مقدارکم تستوسترون در خانم‌ها تبدیل Androstenedione به تستوسترون توسط تخمدان‌ها است.

میکانیزم تأثیر: تستوسترون توسط عملیه نفوذ ساده یا نفوذ توسط یک ناقل به حجرات مورد هدف داخل می‌شود که در سایتوپلازم این حجرات به شکل فعال یعنی Dihydrotestosterone تبدیل می‌شود. در سایتوزول آخذه‌های مشخص برای اندروجن موجود است که

Dihydrotestosterone نظربه تستوسترون به آنها تمایل بیشتر دارد. هورمون به آخذه وصل شده و بعداً این مغلق هورمون وآخذه به Hormone responsive element (HRE) که در جین خاص هسته موجود است وصل می‌شود و عملیه ترانسکریپشن جین‌های را که ترکیب پروتین را بیشتر می‌کند سریع می‌سازد. (ساختمان آخذه‌ها به آخذه‌های که در میکانیزم تأثیر گلوکوکورتیکوئید تشریح گردید مشابه می‌باشد.

۱۷- کیتوستیروئید (۱۷- اوکسی ستیروئید)

اندروجن‌های که در ادرار اطراح می‌شوند تحت عنوان 17-ketosteroids (17-oxo-steroids) تصنیف می‌گردند که درنزد اناث حالت و وظیفه قشر غده فوق‌الکلیه را بیان می‌کند.

در طبقه ذکور در حدود یک بر سوم حصه مجموعی 17-ketosteroid از خصیه‌ها بوده حالانکه قسمت اعظم آن یعنی دو بر سوم حصه آن از قشر غده فوق‌الکلیه می‌باشد.

در طبقه اناث 17-ketosteroid به صورت تام از قشرغده فوق‌الکلیه می‌باشد.

مقدار نارمل 17-ketosteroid خنثی درادرار مرد کاهل (۹–۲۴) ملی‌گرام در ۲۴ ساعت می‌باشد و در نزد خانم کاهل (۵–۱۷) ملی گرام می‌باشد.

هورمون‌های جنسی زنانه

از تخمدان‌ها دونوع هورمون زنانه افراز می‌گردد، که ذیلاً تشریح می‌شود:

- هورمون فولیکولر یا اوستروجن که توسط فولیکول گراف تولید می‌شود.
- هورمون پروجسترون از جسم اصفر که از تمزق فولیکل در تخمدان‌ها به وجود می‌آید مشتق گردیده است.

اوستروجن

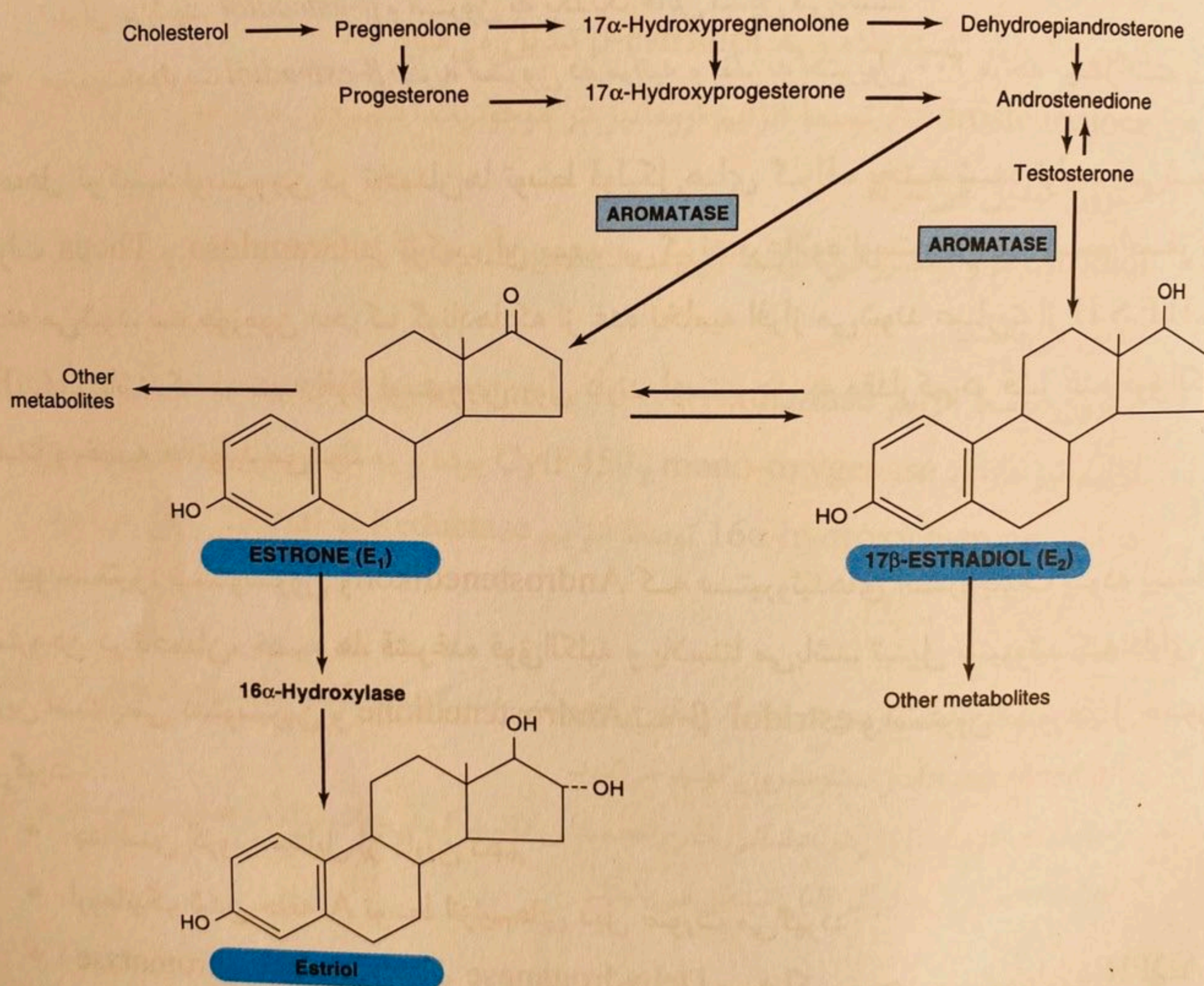
اوستروجن هورمون است که قادر به تولید تأثیرات بیولوژیکی مشخص می‌باشد طوریکه تغییرات مرحله فعال جنسی از جمله تأثیرات وصفی آن می‌باشد که قرار ذیل است:

- نموی اعضائی جنسی زنانه
- ایجاد خواص تالی جنسی زنانه
- نموی قنات های ثدیه وپدیده های دیگر که در هر نوع پستانداران متفاوت می‌باشد.

ساختمان کیمیاوی: اشکال طبیعی اوستروجن قرار ذیل اند:

- β-estradiol
- Estrone
- Estriol

اوستروژن که در دوران خون موجود می‌باشد و فعالیت آن از همه انواع دیگر بیشتر می‌باشد عبارت از β-estradion است که از لحاظ میتابولیک با استرون یکسان است و استریول در ادرار خانم حامله و در پلاسنتا موجود می‌باشد.



شکل ٤-۲۲، ساختمان اوستروژن‌ها

خواص اساسی

- خاصیت ارووماتیک حلقه A (دارای رابطه دوگانه)
- عدم موجودیت گروپ میتایل در کاربن دهم
- گروپ هایدوکسیل درکاربن سوم خاصیت فینولیک را به وجودمی‌آورد (اسید ضعیف)

تمام اشکال طبیعی اوستروجن عبارت از ستیروئیدهای اند که دارای ۱۸ کاربن اند.

یادداشت:

- *از استرون در اثر عملیه هایدروکسیلشن درکاربن ۱۶ و ارجاع گروپ کیتون در کاربن ۱۷ استریول بدست می آیدکه مهمترین میتابولیت است که درادرار موجودمی‌باشد.*
- *استرون درفولیکول ها تولید شده وبه شکل β-estradiol درخون افراز می‌گردد و درکبد به استریول تبدیل می‌شود. β-estradiol و استرون به یکدیگر قابل تبدیل می‌باشند.*
- *موثریت:موثریت β-estradiol نظربه استرون ده مراتبه و نظر به استریول ۳۰۰ مراتبه بیشتر است.*

محل ترکیب: اوستروجن در تخمدان‌ها توسط فولیکل‌های گراف پخته شده تولید می‌شود و حجرات Theca و Granulosa در ترکیب آن سهم می‌گیرند برعلاوه اوستروجن در جسم اصفر نیز ساخته می‌شود. سه هورمون محرک گونادها که از غده نخامیه افراز می‌شوند عبارت از L.H،F.S.H و L.T.H می‌باشندکه در تنبیه افراز اوستروجن رول دارند. اوستروجن به مقدارکم در قشر غده فوق‌الکلیه، پلاسنتا و خصیه ها تولید می‌شود.

بیوسنتیز: تستوسترون وAndrostenedikon که ستیروئیدهای اندروجنیک بوده پیشقدم اوستروجن در تخمدان، خصیه ها، قشرغده فوق‌الکلیه و پلاسنتا می‌باشد. تبدیل ستیروئید که دارای ۱۹ کاربن است یعنی تستوسترون و Androstenedione به-β estridol و استرون طور ذیل صورت می‌گیرد:

- جدا شدن گروپ میتایل از کاربن دهم
- اروماتیک شدن حلقه A توسط انزایم‌های ذیل صورت می‌گیرد:
- Aromatase، Hydroxylase، Dehydrogenase به اکسیجن مالیکولی و NADPH ضرورت دارند.

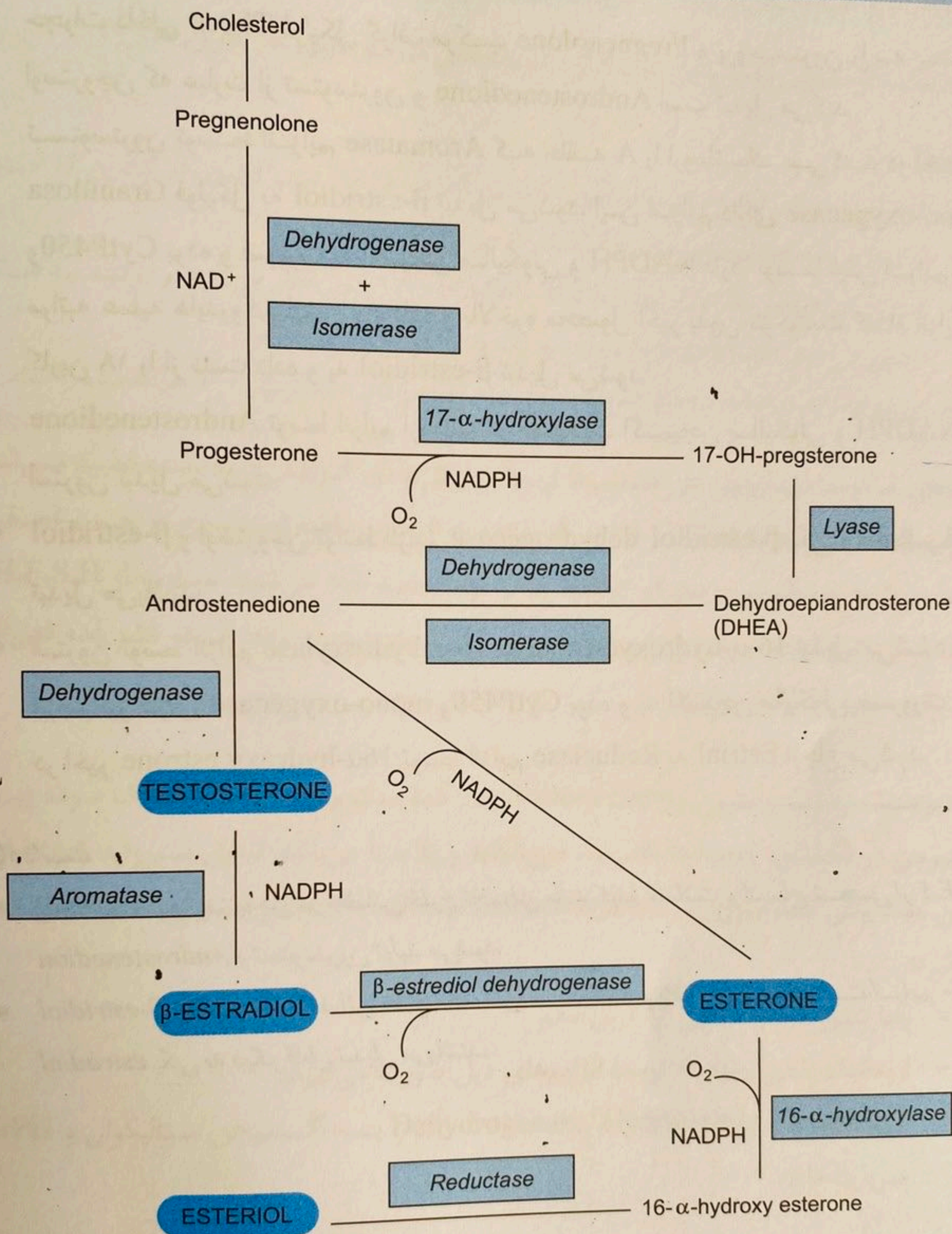
مراحل ترکیب اوستروجن

- کولسترول توسط حجرات ستیروئیدوجنیک تخمدان به Pregnenolone و پروجسترون تبدیل می‌شود یعنی مشابه به پروسه که در قشر غده فوق‌الکلیه صورت می‌گیرد. حجرات Luteal نیز مقدار پروجسترون تولید می‌کند.

- حجرات داخلی Theca فولیکل گراف مرکب Pregnenolone و پروجسترون را به پیشقدم اوستروجن که عبارت از تستوسترون و Androstenedione است تبدیل می‌کند.
- تستوسترون توسط انزایم Aromatase که حلقه A را اروماتیک می‌کند درحجرات Granulosa فولیکل به β-estridiol تبدیل می‌شود. این انزایم دارای Mono-oxygenase وCytP450 بوده و ضرورت به اکسیجن مالیکولی و NADPH دارد. توسط این انزایم سه مراتبه عملیه هایدروکسیلیشن رخ داده و بالاخره محصول اخیر بدون موجودیت کدام انزایمی کاربن ۱۸ را از دست داده و به β-estridiol تبدیل می‌شود.
- Androstenedione توسط انزایم اروماتیز در موجودیت اکسیجن مالیکولی و NADPH به استرون تبدیل می‌شود.
- β-estridiol و اوستروجن توسط انزایم β-estridiol dehydrogenase یکی به دیگر قابل تبدیل می‌باشند.
- استرون توسط انزایم 16-α-hydroxylase به 16-α-hydroxyestrone تبدیل می‌شود این انزایم نیز دارای mono-oxygenase وCytP450 بوده و به اکسیجن مالیکولی ضرورت دارد. در اخیر 16α-hydroxy estrone توسط انزایم Reductase به Estrial ارجاع می‌شود.

یادداشت

- *β-estridiol و اوستروجن در اعضائی خارج تخمدان مانند کبد، عضلات و انساج شحمی از DHEA و Androstenedion و تستوسترون تولید می‌شود.*
- *β-estridiol و استرون در اعضائی خارج تخمدان مانند کبد و پلاسنتا در موجودیت انزایم 17-β-estradiol یکی به دیگر قابل تبدیل می‌باشند.*

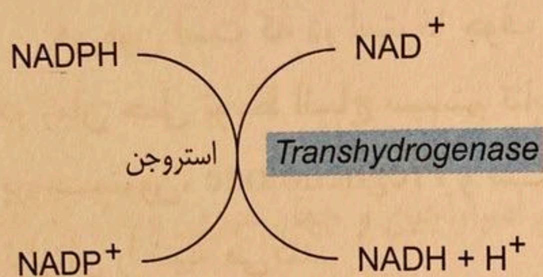


شکل ٤-٢٣، ترکیب اوستروجن را نشان می‌دهد.

میکانیزم تأثیر: اوستروجن مانند اندورجن‌ها بعد از اینکه به حجره مورد هدف داخل می‌شود به آخذه‌های موجود درساتیوزول وصل شده و مغلق آخذه و ستیروئید را ساخته که بعداً به Hormone responsive element (HRE) جین های خاص هسته که عملیه ترکیب پروتین و انزایم‌های مشخص را انجام می‌دهد یکجا می‌شود.

تعامل انتقال هایدروجن

اوستروجن منحیث کوفکتور در عملیه انتقال هایدروجن که ایون هایدروجن و الکترون‌ها از NADP ارجاع شده به NAD انتقال می‌کند، عمل می‌نماید.



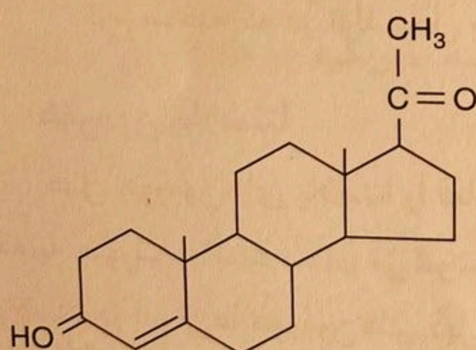
شکل ٤-٢٤، انتقال هایدروجن

اهمیت طبی: انزایم Transhydrogenase وابسته به اوستروجن که سبب انتقال هایدروجن از NADPH به NAD می‌شود سرعت انرژی بیولوژیک بنابر دو طریقه ذیل افزایش می‌دهد طوریکه:

- هرگاه در حجره سویه NADP کم باشد افزایش اکسیدیشن NADPH سبب می‌شود تا NADP کافی را برای انزایم‌های dehydrogenase که NAD کوفکتورآن است فراهم نماید.
- چون اکسیدیشن NADP به انرژی ضرورت ندارد لذاتوسط انتقال هایدروجن به NAD صورت گرفته که NADH ساخته شده و در زنجیر تنفسی داخل می‌شود.

هورمون‌های زمان حمل (Luteal Hormones)

پروجسترون هورمون است که از جسم اصفر از اثرتمزق فولیکل گراف به وجود می‌آید، تولید می‌شود همچنان در پلاسنتا در هفته‌های اخیرحمل و قشر غده فوق‌الکلیه منحیث پیشقدم کارتیکوستیروئیدهای که دارای ۱۹ و ۲۱ کاربن اند تولید می‌شود. ناگفته نباید گذاشت که در خصیه‌ها نیز ترکیب می‌شود.



شکل ٤-٢٥، فورمول ساختمانی

ساختمان کیمیاوی: پروجسترون ازجمله مشتقات Pregnenolone بوده که از لحاظ ساختمان کیمیاوی 4-pregnane-3,20- dione می‌باشد. پروجسترون یک ستیروئید است که دارای ۲۱ کاربن است طوریکه درکاربن ۱۰ و۱۳ دارای گروپ میتایل می‌باشد.

ترکیب درعضویت: پروجسترون یک ماده بین البینی در اثنای ترکیب هورمون‌های قشرغده فوق‌الکلیه و اندروجن ها می‌باشد و به صورت غیر مستقیم از طریق Androstenedione و تستوسترون پیشقدم اوستروجن می‌باشد. پروجسترون از استیت به واسطه کولسترول ساخته می‌شود.Pregnenolone پیشقدم مستقیم آن است.

میکانیزم تأثیر آن مشابه به اوستروجن است.

هورمون استرخا دهنده (Relaxin)

هورمون است که در استرخا جوف وانساج حوصلی با فکتورهای دیگریکجا رول دارد. این هورمون در زمان حمل توسط انساج سیستم تناسلی مخصوصا جسم اصفر و پلاسنتا تولید می‌شود طوریکه پروجسترون، Pregnenolone و ستیروئیدهای قشرغده ادرینال مانند Deoxycorticosterone تولیدآن را تنبیه می‌کند.

ساختمان کیمیاوی: Relaxin که از خوک تجرید گردیده است از دو زنجیر پیپتایدی تشکیل شده که دارای ۲۲ الی ۲۶ بقیه امینواسید دارد دارای دو رابطه دای سلفاید بوده که دو زنجیر را ارتباط می‌دهد و یک رابطه دای سلفاید در زنجیرA دارد و وزن مالیکولی آن تقریباً ۹۰۰۰ است. Relaxin توسط انزایم‌های تجزیه کننده پروتین و یا معیارات که رابطه دای سلفاید را ارجاع می‌کنند و گروپ SH – را می سازد غیرفعال می‌شود.

رول میتابولیک: تأثیرات مشخص Relaxin قرار ذیل است.

- افزایش اوعیه نسج منضم ناحیه Symphysis که به تعقیب افزایش جذب آب، غیر منحل نمودن و جدا نمودن الیاف کولاجن و برهم ساختن ساختمان فایبری صورت می‌گیرد.
- پدیده‌های فوق سبب جدا شدن Symphysis Pubis شده و در ضمن عنق رحم را متوسع و نرم ساخته که در تولد طفل سهولت ایجاد می‌کند.

هورمون پلاسنتا

حمل هورمون‌های پلاسنتا را فعال می‌کند. Blastocyte غرس شده در رحم تروفوبلاست را ساخته که به صورت پلاسنتا منظم می‌شود. پلاسنتا بین دوران مادر و جنین ارتباط غذایی را برقرار می‌کند. پلاسنتا در انسان‌ها هورمون‌های ذیل را تولید و افراز می‌نماید:

الف– هورمون‌های پیپتایدی که عمدتاً به دو نوع ذیل اند:

- (HCG) Human Chorionic gonadotropin hormone
- (CS) Chorionic somatomamotropin که به نام Placental lactogen نیز یاد می‌شود.

ب– هورمون‌های ستیروئیدی تخمدان

- Progestins
- Estrogens که به صورت عمده Estriol تولید می‌کند.

۱) (HCG) Human Chorionic Gonadotropin

ساختمان کیمیاوی: HCG عبارت از یک گلایکوپروتین است که از دو واحد فرعی الفا و بیتا ساخته شده است.

- زنجیرالفا از ۹۲ امینواسید ساخته شده و مانند F.S.H، L.H وT.S.H می‌باشد.
- زنجیر بیتا از ۱۴۵ امینواسید ساخته شده است.

بقیه‌های کاربوهایدریت قرار ذیل اند:

- زنجیر الفا دارای دو اسپاراجین است که به اولیگوسکراید وصل می‌باشد.
- زنجیر بیتا دارای کاربوهادریت بیشتر بوده طوریکه دو اسپاراجین و چهار سیرین وصل شده به اولیگوسکراید دارد.

منشأ: توسط Syncytiotrophoblast درمدت ۱۲-۱۴ روز بعد از القاح ساخته می‌شود.

میکانیزم تأثیر: این هورمون به آخذه‌های مشخص موجود در غشای حجروی انساج موردهدف مانند تخمدان و خصیه‌ها وصل شده و انزایم Adenylate cyclase را فعال می‌کند، که این انزایم به نوبه خود Cyclic AMP را افزایش می‌دهد وCyclic AMP منحیث ناقل ثانوی عمل نموده و تأثیرات بیولوژیک را به وجود می‌آورد.

۲) Chorionic Somatomamnotropin (C.S) یا Placental Lactogen

این هورمون خواص بیولوژیکی پرولکتین وهورمون رشد فص قدامی غده نخامیه را دارا است یک هورمون پیپتایدی است که سلسله امینواسیدهای آن مشابه به پرولکتین و هورمون رشد است طوریکه ۸۵ فیصد با آن‌ها شباهت دارد توسط Syncytiotrophoblast تقریباً بعد از هفته دوم حاملگی افراز شده و به صورت تدریجی افزایش یافته طوریکه در هفته سی و ششم حاملگی به حد اعظمی می‌رسد.

خلاصه

هورمون مواد کیمیاوی اند که دریک قسمت از عضویت ساخته می‌شود و به وسیله جریان خون به اعضائی مورد هدف و انساج منتقل می‌گردد تا تغییر را بالای ساختمان و وظایف آنها ایجاد نماید.

عمده‌ترین غدوات افراز کننده هورمون قرار ذیل است،هورمون‌های غده نخامیه (Pituitary)، هورمون‌های غده درقیه (Thyroid)، هورمون‌های غدوات پاراتایروئید (Parathyroid)، هورمون‌های فوق‌الکلیه (Adrenal)، هورمون‌های پانکریاس (Pancreas)، هورمون‌های گوناد.

هورمون‌ها از نظر کیمیاوی ستیروئیدی بوده مانند هورمون ادرینوکورتیکوستیروئید، اندروجن، اوستروجن و پروجسترون، تعداد از هورمون‌ها از امنیو اسید تایروزین مشتق گردیده اند مانند اپی نفرین، نارایی نفرین و هورمون غده درقیه و دیگری ساختمان پروتینی و پیپتایدی دارند مانند انسولین، گلوکاگون، پاراتایروئید، کلسی تونین و هورمون‌های غد ه نخامیه.

برخی از هورمون‌ها منحیث تنبیه کننده و یا نهی کننده‌ها در کنترول جینتیک ترکیب بعضی از انزایم‌های مهم حجره می‌باشند. با آن که محل دقیق تأثیر هورمون‌ها بالای حجرات هنوز معلوم نیست، میکانیزم‌های ذیل در مورد تأثیر هورمون‌ها ترجیح داده شده است:

هورمون رشد به نام سوماتوتروپین (Somatotropin) نیز یاد می شود، برای بار اول به مقدار کافی از حیوانات تجرید گردید و حالا به شکل کریستل از حیوانات و انسان‌ها به دست می‌آید. هورمون رشد بالای انساج مختلف تأثیرات متفاوت دارد تأثیراین هورمون به آهستگی تبارز می‌کند طوریکه از یک الی دو ساعت تا چندین روز قبل از بروز تأثیرات بیولوژیک موجود می‌باشد. هورمون‌های محرک غده نخامیه از فص قدامی غده نخامیه برعلاوه هورمون رشد برخی هورمون‌های محرک که معمولاً به نام Pituitary tropins یاد می‌شود، افراز می‌شود.

هورمون‌های فص وسطی غده نخامیه، هورمون محرک حجرات میلانوسیت است. هورمون‌های فص خلفی غده نخامیه ازمحتویات خلفی غده نخامیه تجرید و مشخص شده است که شامل هورمون تقبض‌دهنده اوعیه (Pitressin) یا Arginine vasopressin (ADH) و هورمون اوکسیتوسین (Oxytocin) می‌شوند.

هورمون‌هایی که توسط غده درقیه تولید می‌گردد عبارت اند از قرار ذیل اند T4 (تایروکسین)، T3 (ترای ایودوتایرونین)، Reverse T3.

غدوات پاراتایراید به صورت همه جانبه در تنظیم غلظت کلسیم و فاسفیت خون رول دارد که این عمل توسط افراز Parathormone (PTH) از حجرات اساسی (chief cell) غدوات صورت می‌گیرد.

قشر غده فوق‌الکلیه حدود ۵۰ ستیروئید تجرید گردیده است اما صرف هفت آن مهم بوده و فعالیت فزیولوژیک دارند و تمام آن ها از کولسترول که از استیت فعال ساخته می‌شود از مخ غده دو مرکب فعال بیولوژیکی که تجرید گردیده است قرار ذیل اند. اپی نفرین (ادرینالین یا ادرینین)، نارایی نفرین (نارادرینالین یا ارتیرینول).

هورمون‌های گوناد که به نام هورمون‌های جنسی نیز یاد می‌شود توسط خصیه‌ها، تخمدان‌ها، جسم اصفر و به مقدار جزئی توسط پلاسنتا و قشرغده فوق‌الکلیه تولید می‌شود.

مآخذ:

۱. شهبازی، پ، ملک نیا، ن (۱۳۹۵). بیوشیمی عمومی. چاپ بیست و نهم. تهران: موسسه انتشارات و چاپ دانشگاه تهران؛ ص ص. ۲۷۹-۲۸۱، ۲۹۹-۳۰۰، ۳۱۱ – ۳۲۰، ۳۳۷

۲. غضنفر، س الف (۱۳۶۲) . بیوشیمی طبی . چاپ اول. کابل : انستیوت طب کابل؛ صص. ۲۲۵، ۲۲۸ – ۲۲۹، ۲۳۴ – ۲۳۵، ۲۷۹، ۲۸۳، ۲۹۳، ۳۳۸، ۳۸۰، ۴۰۳، ۴۱۸، ۴۲۳، ۴۶۲.

3. Berg,JM, Tymoczko,JL, Stryer,L (2015). Biochemistry. 8th ed. New York: W.H.Freeman and Company ; pp.636, 647.
4. Botham, KM, Mayes,PA. Oxidation of Fatty Acids: Ketogenesis, Biosynthesis of Fatty Acids & Eicosanoids, Metabolism of Acylglycerols & Sphingolipids, Lipid Transport & Storage, Cholesterol Synthesis, Transport, & Excretion. In: Murray, RK, Bender, DA, Botham,KM (2015). Harper's Illustrated Biochemistry. 30th ed. New York: Lange Medical Books/ McGraw–Hill; pp. 184-187,93-197, 200-205, 207-210, 212-217, 221, 224-231.
5. Boyer,R (2011). Concepts In Biochemistry. 5rd ed. USA: Wiley; pp.572, 577-580, 598.
6. Champe,PC, Harvey,RA, Ferrier,DR (2013). Lippincott's Illustrated Reviews Biochemistry. 6th ed. Philadelphia : Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins ; pp.172, 209, 219, 253, 267.
7. Chattetjea,MN, Shinde,R (2011). Textbook of Medical Biochemistry. 8th ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishrs (P) LTD; pp. 216 – 222, 235, 245 – 246, 254, 381-382, 385-386, 391-393, 395, 398, 440- 441, 445, 448- 449, 523- 569.
8. Horton,M, Perry,S (2012). Principles of Biochemistry. 5th ed. Boston: Pearson; pp. 481-482, 488-493, 565- 570, 606.
9. Rodwell,VW. Biosynthesis of Nutritionally Nonessential Amino Acids, Catabolism of Proteins & of Amino Acid Nitrogen, Catabolism of the Carbon Skeletons of Amino Acids, Conversion of Amino Acids to Specialized Products, Porphyrins & Bile Pigments, Metabolism of Purine & Pyrimidine Nucleotides. In: Murray,RK, Bender,DA, Botham,KM (2015). Harper's Illustrated Biochemistry. 30th ed. New York : Lange Medical Books/ McGraw – Hill; pp. 235-238, 239-246, 249-260, 262-269, 271-280, 289-290, 292-298.

10. Smith, JG (2012). Principles of General, Organic, & Biological Chemistry. 1st ed. New York : Connect Learn Succeed/ McGraw – Hill; pp.460, 538, 542 – 543, 587, 588-589.
11. Swanson, TA, Kim,SI, Glucksman, MJ (2014). Biochmistry And Molecular Biolory. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins; pp.198, 242.
12. Weil,PA. Nucleic Acid Structure & Function, DNA Organization, Replication, & Repair, RNA Synthesis, Processing, & Modification, Protein Synthesis & the Genetic Code. In: Murray,RK, Bender,DA, Botham,KM (2015). Harper's Illustrated Biochemistry. 30th ed. New York : Lange Medical Books/ McGraw – Hill; pp. 302-303,305,312-315,318,322-326,335-338,353-365.
13. Weil, PA. The Diversity of the Endocrine System. In: Murray,RK, Bender,DA, Botham,KM (2015). Harper's Illustrated Biochemistry. 30th ed. New York: Lange Medical Books/ McGraw – Hill; pp.425.